

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Experimentální chirurgie

Studijní obor: Experimentální chirurgie



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Zuzana Balatková

*Faktory ovlivňující vestibulární kompenzaci u pacientů
po operaci vestibulárního schwannomu*

*Factors affecting vestibular compensation in patients
after vestibular schwannoma surgery*

Disertační práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel:
MUDr. Zdeněk Čada, Ph.D.

Praha, 2019

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 28. 2. 2019

Zuzana Balatková

Podpis:

Identifikační záznam

BALATKOVÁ, Zuzana. *Faktory ovlivňující vestibulární kompenzaci u pacientů po operaci vestibulárního schwannomu. [Factors affecting vestibular compensation in patients after vestibular schwannoma surgery]*. Praha, 2019. 85s. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN v Motole, katedra IPVZ. Školitel Čada Zdeněk.

Poděkování

Velice ráda bych poděkovala svému školiteli MUDr. Zdeňku Čadovi, Ph.D. za odborné vedení, pomoc při sběru a zpracování dat a rovněž za podporu, kterou mi věnoval po celou dobu mého studia.

Dále bych chtěla poděkovat současnému přednostovi Kliniky otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN v Motole prof. MUDr. Janu Plzákovi, Ph.D. a emeritnímu přednostovi prof. MUDr. Janu Betkovi, DrSc., FCMA za vstřícnost a jejich podporu v mém profesním životě.

Velké díky rovněž náleží MUDr. Rudolfovi Černému, CSc. z Neurologické kliniky 2. LF UK a FN v Motole a Doc. PhDr. Ondřeji Čákrtovi, Ph.D. z Kliniky rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF UK a FN v Motole za spolupráci na klinických studiích a pomoc v oblasti publikační.

Ráda bych také poděkovala své kolegyni, MUDr. Silvii Hrubé, za pomoc při sběru dat a rovněž Mgr. Martinu Komarcovi, Ph.D. za statistické analýzy.

OBSAH

1. ÚVOD	10
2. HYPOTÉZA A CÍLE PRÁCE	25
3. METODIKA	26
4. VÝSLEDKY	32
5. DISKUSE	43
6. ZÁVĚR	49
7. BIBLIOGRAFICKÉ CITACE	51
8. PŘÍLOHA 1	55
9. PŘÍLOHA 2 - POUŽITÉ DOTAZNÍKY	57
10. PŘÍLOHA 3 – PUBLIKACE	71

ABSTRAKT

Operace vestibulárního schwannomu vede u většiny pacientů ke vzniku jednostranné akutní periferní či kombinované vestibulární léze v důsledku chirurgického přerušení obou větví vestibulárního nervu. Pooperačně se stav projevuje poruchami posturální stability, závratí, oscilopsií a někdy i vegetativním doprovodem. Trvání vestibulárních symptomů je závislé především na centrální kompenzaci, při které hraje dominantní roli mozeček. Kompenzace je ovlivněna různými faktory, ty jsou dané stavem pacienta a velikostí tumoru, vlastní funkčností vestibulárního systému, a dále jsou to faktory navozené terapeutem. Terapeutickou snahou je rychlé navození kompenzačních mechanismů a zkrácení doby kompenzace. Cílem práce bylo podrobné prostudování vlivů ovlivňujících kompenzaci a aktivní ovlivnění procesu vestibulární kompenzace jako takové.

Mezi základní používané postupy patří časně zahájená řízená vestibulární rehabilitace, která u většiny pacientů vede k rychlejší rekonvalescenci. I při maximální péči se u některých pacientů nedaří dosáhnout plné kompenzace, což vede k trvalému funkčnímu deficitu projevujícím se nejčastěji posturální instabilitou. Prehabituace je možný způsob vedoucí k urychlení kompenzace. Při chemické prehabituaci je aplikováno ototoxické antibiotikum intratympanálně, což vede k funkčnímu výpadku labyrintu a tím je kompenzace započata již v předoperačním období. Prehabituace by hypoteticky měla vést ke snížení intenzity závratí po operaci a ke zkrácení doby centrální kompenzace.

Do studie byli zařazeni pacienti s vestibulárním schwannomem (N=138), kteří podstoupili chirurgický výkon pro tento tumor. U pacientů byla hodnocena kvalita života, vertiginozní obtíže a psychický profil pomocí validizovaných dotazníků a dále byly hodnoceny objektivní příznaky klinickým vyšetřením a objektivními metodami. U pacientů byl hodnocen vliv předoperačně gentamicinem navozené jednostranné periferní vestibulární ablace. Nebyl prokázán jednoznačný vliv na pooperační kompenzaci, pacienti však vykazovali signifikantně nižší citlivost k 3D optokinetické stimulaci. Při vyšetření optokinetického nystagmu byl prokázán signifikantní rozdíl mezi gentamicinem prehabituovanou a kontrolní skupinou. Rozdílné výsledky korelovaly i s psychickým laděním pacientů. Naopak abnormální výsledky okulomotorických testů svědčící pro centrální vestibulární lézi nevedly k nepříznivému ovlivnění procesu kompenzace. Podrobné přístrojové vyšetření vestibulární funkce v pooperačním období vede k lepšímu pochopení procesu kompenzace a je přínosné pro plánování rehabilitace.

Klíčová slova: vestibulární kompenzace, vestibulární rehabilitace, prehabituace, vestibulární schwannom, chemická labyrintektomie

SUMMARY

Vestibular schwannoma surgery causes in majority of patients the unilateral peripheral or combined vestibular lesion due to surgical interruption of both branches of vestibular nerve. It manifests postoperatively with postural instability, vertigo, oscilopsia and even with vegetative symptoms. Central compensation, in which cerebellum plays dominant role, influences duration of the symptoms. Factors affecting compensation may be divided into several groups (general health status of a patient, the tumor itself, actual state of function of vestibular system, external factors induced by a therapist). Therapeutic aim is to induce compensatory mechanisms as soon as possible and to reduce overall duration of the compensation. The aim of this study is to consider predictive factors influencing central vestibular compensation and to influence the vestibular compensation itself.

Early operated vestibular rehabilitation is a basic procedure. It leads to faster recovery in majority of patients. Even with maximal effort the full compensation is not always achieved. It results in permanent deficit of vestibular function manifested with postural instability. However in some patients it is difficult to achieve full compensation despite maximum effort of a physiotherapist and that results in permanent functional deficit manifesting with postural instability. Chemical prehabitation with gentamicin is one of the options how to achieve this goal. Ototoxic antibiotic is installed intratympanically which causes reduction of vestibular function and helps to start compensatory mechanisms already in preoperative period. Reduction of duration of the whole compensatory process and reduction of intensity of vertigo should be achieved.

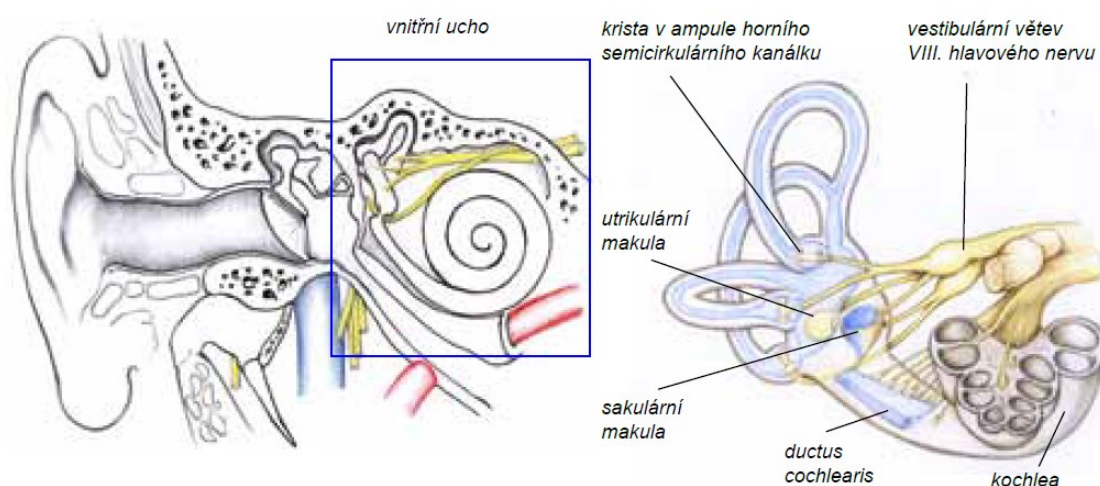
Patients with vestibular schwannoma (N=138), who underwent surgery, were included in the study. Quality of life, vertiginous problems and psychic profile were evaluated by questionnaires. Objective symptoms were evaluated by clinical examination and objective examination methods. Effect of preoperative chemically induced vestibular ablation was assessed. There wasn't proven definite influence on postoperative compensation but patients were significantly more resistant to 3D optokinetic stimulation. Examination of optokinetic nystagm revealed difference between prehabituated and control group. Results difference correlated also with psychic condition. On the other hand abnormal results of oculomotoric tests which proved central abnormalities do not affect process of compensation negatively. Detailed objective examination of vestibular function postoperatively helps to understand the process of compensation better and is beneficial for vestibular rehabilitation planning.

Key words: vestibular compensation, vestibular rehabilitation, prehabilitation, vestibular schwannoma, chemical labyrinthectomy

1. ÚVOD

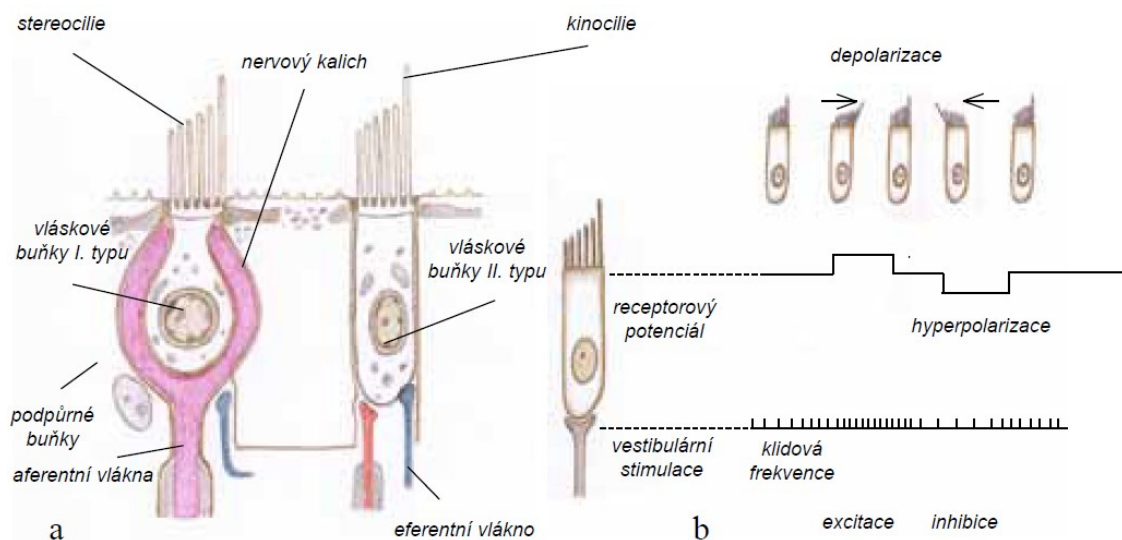
Poruchy rovnováhy se v populaci vyskytují asi u 20 až 30 procent populace, významně častěji se vyskytují u geriatrické populace (Neuhauser H. K. 2007, Baloh R.W. et al. 1998). Z hlediska etiologie se může jednat o vestibulární a nev vestibulární příčinu poruchy rovnováhy. Vestibulární poruchy dále dělíme na periferní, při kterých dochází k poškození vnitřního ucha či osmého hlavového nervu, a centrální, při kterých jsou poškozena vestibulární jádra, mozeček, komisurní vlákna či asociovaná mozková kůra. Nev vestibulární příčiny poruchy rovnováhy jsou způsobeny poruchou v jiném orgánovém systému, vyskytují se například u některých kardiovaskulárních onemocnění, při poškození zraku u intoxikací či psychiatrických onemocnění apod. Dalším faktorem, který může způsobit poruchu rovnováhy, je polypragmázie, ta je velmi častá zejména u osob vyššího věku (Čada Z. 2017). Při vyšetřování osob s poruchou rovnováhy musíme vždy pomýšlet i na vzácnější organické příčiny poruchy rovnováhy. Sem patří především tumory mostomozečkového koutu. Nejčastější z nich je vestibulární schwannom.

Vestibulární systém není jediným systémem, který se podílí na řízení rovnováhy. Vestibulární vstupy jsou integrovány se vstupy zrakovými a s propioceptivní aferentací a dále jsou tyto informace zpracovávány centrálně. Vestibulární systém můžeme rozdělit na periferní a centrální část. Periferní část se skládá z utrikulu a sakulu (otolitové váčky) a tří polokruhovitých kanálků. Jsou vyplněny endolymfou a tvoří membranozní labyrint, který je uložen v kostěnném labyrintu v perilymfě (obr. 1).



Obr. 1: Schéma vestibulárního orgánu a blanitého labyrintu (převzato se souhlasem nakladatele z knihy Závratě, Čada, Černý, Čákr et al., nakladatelství Tobiáš, 2017)

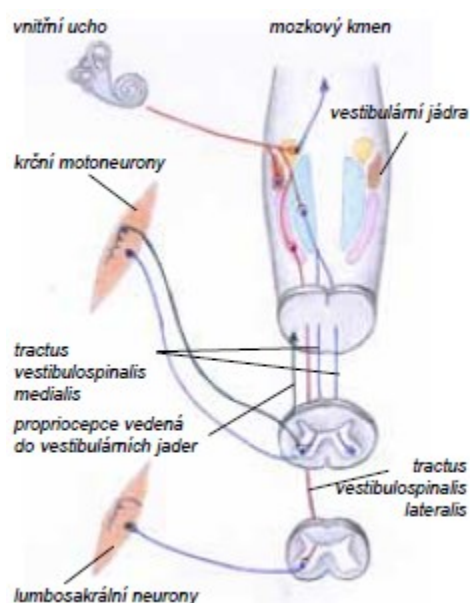
Perilymfa je tekutina bohatá na sodík a svým složením připomíná spíše extracelulární tekutinu na rozdíl od endolymfy, která obsahuje velké množství draslíku a složením se podobá spíše intracelulární tekutině. Sakulus a utrikulus registrují lineární zrychlení a to ve vertikální rovině - sakulus a v horizontální rovině (lateropulze, předozadní pohyb hlavy) - utrikulus. Sakulus se také podílí na registraci gravitačního vektoru. Vlastní senzorickou částí otolitových váčků je makula, vyvýšená oblast senzorického epitelu se stereociliemi a kinocilií, která je pokryta želatinózní hmotou, v níž jsou uloženy vápenaté krystalky. Lineární zrychlení způsobí rozdílnou rychlost pohybu endolymfy a této želatinozní substance, což vede k ohybu stereocilií a kinocilií. V závislosti na směru pohybu to vede k depolarizaci či hyperpolarizaci ve smyslových buňkách, resp. ke vzniku excitačního či inhibičního signálu. Polokruhovitě kanálky registrují úhlové zrychlení, resp. rotační pohyby, jsou umístěny ve třech na sebe kolmých rovinách. Senzorickou částí je v ampule umístěná krsta, která je kryta želatinozní kupulou. Ta úplně předěljuje kanálek. Na krstě jsou umístěny rovněž vláskové buňky se stereociliemi a kinocilií. Pohyb stereocilií směrem ke kinocilii vede k depolarizaci a naopak, jak je znázorněno na obr. 2.



Obr. 2: Senzorický epitel vestibulárního ústrojí (a), směr pohybu stereocilií vzhledem ke kinocilii vede k depolarizaci, resp hyperpolarizaci (b), (převzato se souhlasem nakladatele z knihy Závratě, Čada, Černý, Čákr et al., nakladatelství Tobiáš, 2017)

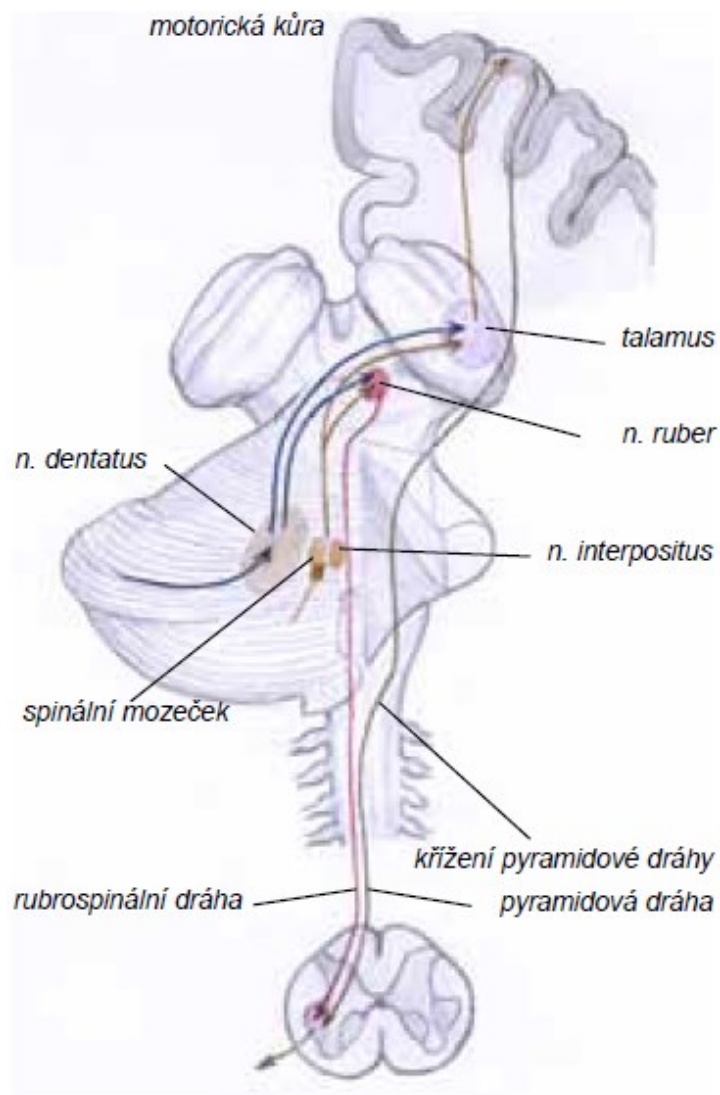
Excitační a inhibiční signály jsou vedeny dolní a horní větví vestibulárního nervu, jež je součástí osmého hlavového nervu. Dolní větev vede vlákna ze zadního kanálku a sakulu; horní větev z laterálního a předního kanálku a utrikulu. Vlákná vestibulárního nervu končí ve čtyřech vestibulárních jádrech.

Pod pojmem centrální vestibulární systém se rozumí vestibulární jádra, mozeček, talamus a vestibulární kortex. S těmito oblastmi jsou však rovněž paralelně propojeny hipokampus, limbický systém a amygdala. Vestibulární jádra jsou uložena v mozkovém kmeni na spodině čtvrté mozkové komory a jsou čtyři: horní, mediální, laterální a descendentní/spinální. Plní důležitou funkci pro řízení rovnováhy, jelikož jsou zde přepojovány informace vedené vestibulárním nervem do dalších subkortikálních a kortikálních oblastí. Dále je zde část informací přepojována do druhostranného labyrintu. Jsou zde významné spoje se zrakovým a proprioceptivním systémem, které zajišťují funkci vestibulookulárního a vestibulospinálního reflexu (Čada Z. 2017) (obr. 3).



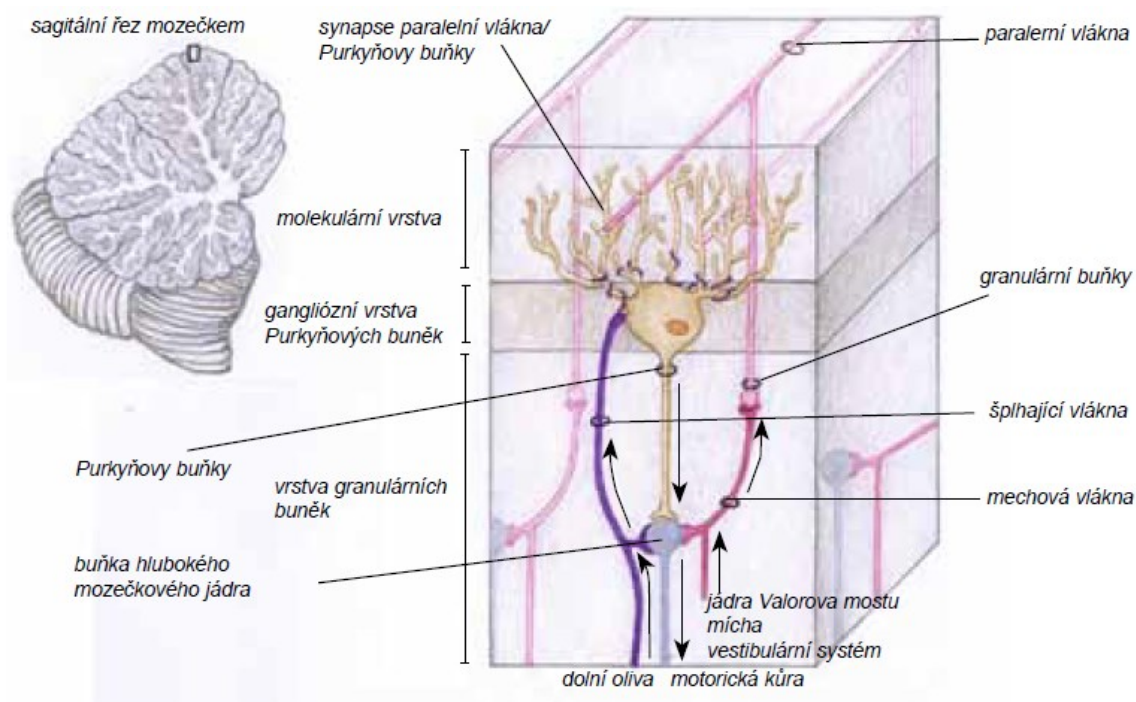
Obr. 3: Schéma vestibulospinálního traktu (převzato se souhlasem nakladatele z knihy *Závratě*, Čada, Černý, Čákr et al., nakladatelství Tobiáš, 2017)

Významné spoje s vestibulárními jádry, především s descendentním jádrem, má mozeček. Mozeček, především flokulus a nodulus, hraje důležitou roli v řízení motoriky a významně pomáhá regulovat funkci vestibulárního systému. Je napojen paralelně k vestibulárnímu systému a funguje jako komparátor a regulátor (obr. 4).



Obr. 4: Hlavní dráhy mozečku s mozkem a míchou (převzato se souhlasem nakladatele z knihy *Závratě*, Čada, Černý, Čákr et al., nakladatelství Tobiáš, 2017)

Mozeček nemá žádnou přímou motorickou dráhu, je vložen jako paralelní modulační okruh. Mozečková kůra se skládá ze tří vrstev. Purkyňovy buňky jsou zapojeny přes šplhavá, paralelní a mechová vlákna a tím vytváří funkční modul mozečku (obr. 5). Poškození mozečku vede k těžkým posturálním vadám, oscilopsii a abnormálním okulomotorickým projevům (Jacobson G.P. 1997, Cullen K.E. 2009).

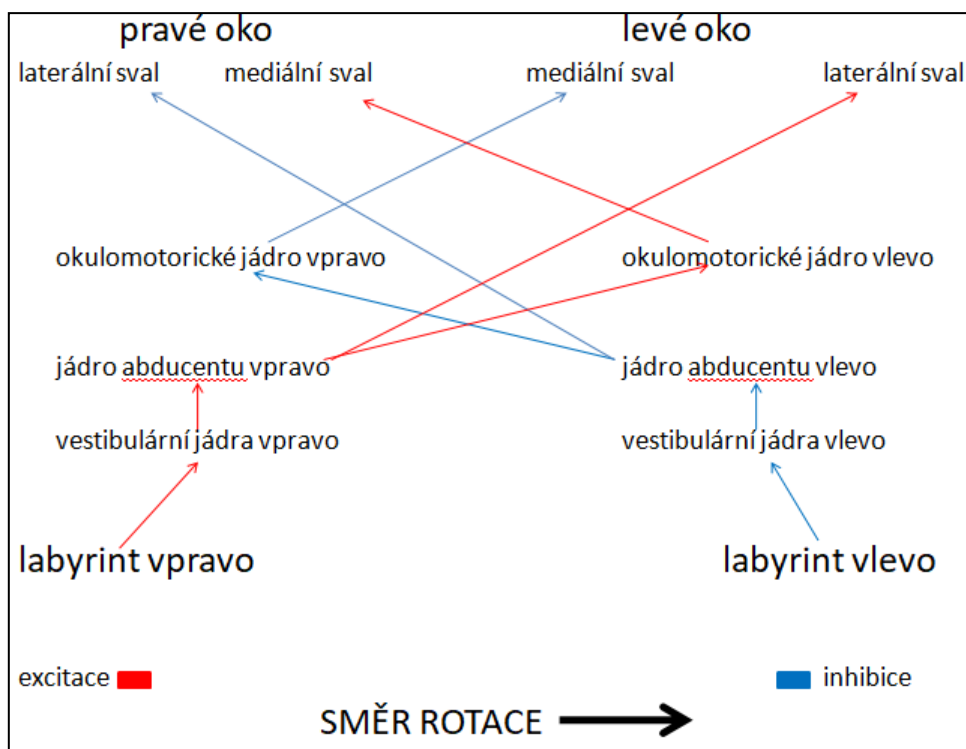


Obr. 5: Mozečkový okruh (převzato se souhlasem nakladatele z knihy Závratě, Čada, Černý, Čákr et al., nakladatelství Tobiáš, 2017)

Další strukturou, která se podílí na řízení rovnováhy, je talamus. Je aktivován při optokinetické stimulaci, při aktivaci šijového svalstva a polokruhovitých kanálků a integruje vstupy z vestibulárního a vizuálního systému směrem do mozkové kůry. Hipokampus, jehož hlavní funkcí je paměť a uchování paměťové stopy, se podílí na orientaci v prostoru a prostorové paměti (Cullen K.E. 2009, Lopez C. 2011).

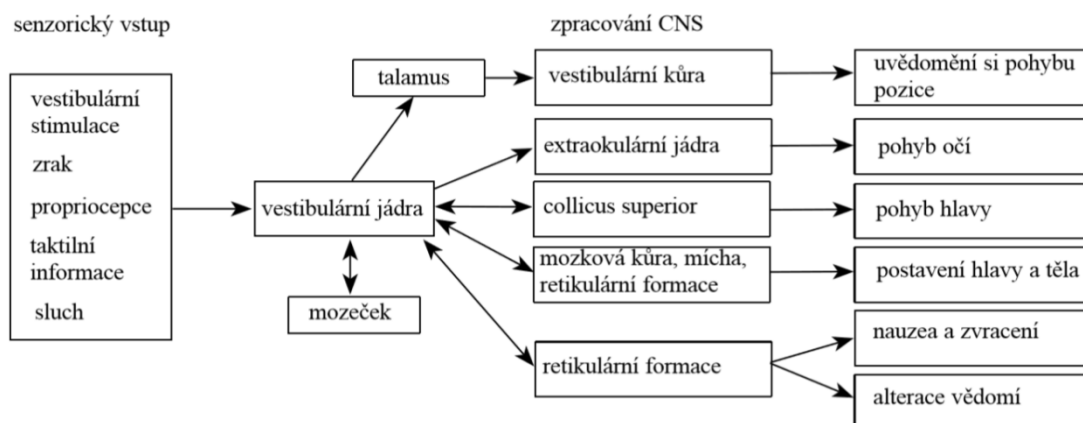
Na rozdíl od jiných korových oblastí, jako např. vizuální a sluchová, byla lokalizace vestibulární kůry obtížnější a byla umožněna pomocí funkčních zobrazovacích metod jako funkční MRI. Je lokalizována do temporo-parietálního přechodu a inzuly. Vlastní pocit závratí je registrován právě na korové úrovni, poškození daných oblastí vede k různým poruchám jako např. paroxysmální room tilt iluze (Brandt T. 1999, Cullen K.E. 2016).

Základními reflexy vestibulárního systému jsou vestibulookulární, vestibulospinální a vestibulokolický reflex. Vestibulookulární reflex zajišťuje zachování zrakové ostrosti při rychlém pohybu hlavou. Aferentní částí je vestibulární nerv vedoucí informace z labyrintu a eferentní částí jsou vlákna III, IV a VI hlavového nervu končící u okohybných svalů. Vestibulookulární reflex lze vyvolat jak rotačním pohybem, aferentace z kanálků (schéma vestibulookulárního reflexu z laterálního kanálku viz obrázek 6), tak i pohyby translačními, aferentace z otolitů.



Obr. 6: Schéma vestibulookulárního reflexu laterálního polokruhovitého kanálku

Kromě vestibulookulárního reflexu přepojovaného pouze ve vestibulárních jádrech, jsou další oční pohyby řízeny vícečetnými centrálními strukturami, proto se soubor těchto pohybů nazývá jako centrálně řízená okulomotorika. Patří sem plynulé sledovací oční pohyby, sakády, optokinetický nystagmus a konjugované oční pohyby. Korové spoje a oblasti aktivované při řízení okulomotoriky jsou znázorněny na obr. 7.



Obr. 7: Schéma centrální části vestibulární dráhy a její funkce (převzato se souhlasem nakladatele z knihy Závratě, Čada, Černý, Čakrt et al., nakladatelství Tobiáš, 2017).

Vestibulospinální, vestibulokolický a cervikokolický reflex jsou zajišťovány spoluprací vestibulárního systému se somatosensorickým, především jeho proprioceptivní částí. Somatosenzorický systém informuje mozek o poloze jednotlivých částí těla ve vztahu

k prostoru i ve vztahu jednotlivých částí mezi sebou. Tyto reflexy zajišťují stabilizaci těla v prostoru (vestibulospinální), stabilizaci hlavy v prostoru (vestibulokolický), a stabilizaci hlavy vůči trupu (cervikokolický) (Allum J.H. 1995, Papathanasiou E.S. 2014).

Jednostranný výpadek vestibulárního systému má za následek poruchu rovnováhy. Modelovým příkladem jednostranné vestibulární léze je stav po operaci vestibulárního schwannomu, během níž je přerušen vestibulární nerv, respektive obě jeho větve.

Vestibulární schwannom je benigní nádor vyrůstající z vestibulární porce osmého hlavového nervu v oblasti vnitřního zvukovodu v místě Obersteiner- Redlichovy zóny. Ačkoliv se jedná o benigní tumor, tak svým umístěním v mostomozečkovém koutu může při růstové progresi způsobovat významné neurologické symptomy, či dokonce vést ke smrti postiženého (Betka J. 2008). Velikost tumoru je klasifikována dle Koose na čtyři stupně (Koos W.T. 1976):

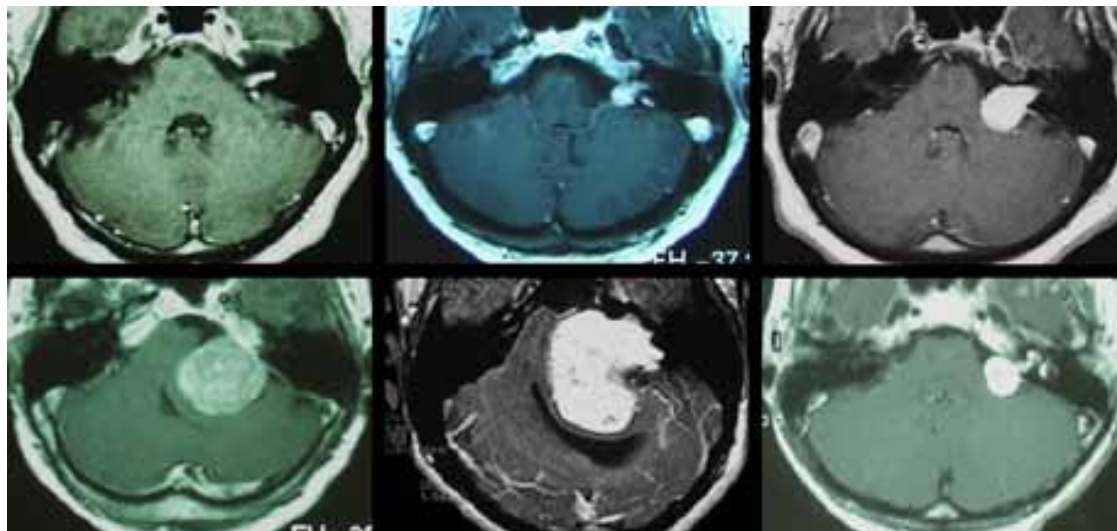
1. stupeň – intrameatální tumory
2. stupeň - tumory zasahující do mostomozečkového koutu
3. stupeň – tumory vyplňující mostomozečkový kout
4. stupeň – tumory komprimující kmen a mozeček

a/ bez hydrocefalu

b/ s hydrocefalem

Nejčastějším příznakem je jednostranná progredující percepční nedoslýchavost a tinnitus. Porucha rovnováhy není pacienty udávána často, stěžuje si na ni méně než 10 % pacientů. Subjektivní audiometrie a pak především objektivní audiometrie (sluchové evokované kmenové potenciály, BERA) patří k základním diagnostickým vyšetřením. Objektivní audiometrie je důležitým vyšetřením, jež blíže určí topiku sluchové léze, respektive odliší kochleární a retrokochleární vadu. K definitivnímu potvrzení diagnózy v případě podezření na retrokochleární lézi vede zobrazovací metoda. CT mozku, je pro zobrazení tumoru, zvláště drobných tumorů, nedostatečná. Metodou volby je MRI mozku, která zobrazí tumor v závislosti na jeho velikosti lokalizovaný ve vnitřním zvukovodu, či vyrůstající z vnitřního zvukovodu do oblasti mostomozečkového koutu. Tumor se zobrazuje jako hypointenzní v T1 váženém zobrazení, sytí se po aplikaci

kontrastní látky a v T2 zobrazení je izo- až hyperintenzní (obr. 8) (Betka J. 2008, Čada Z. 2017).



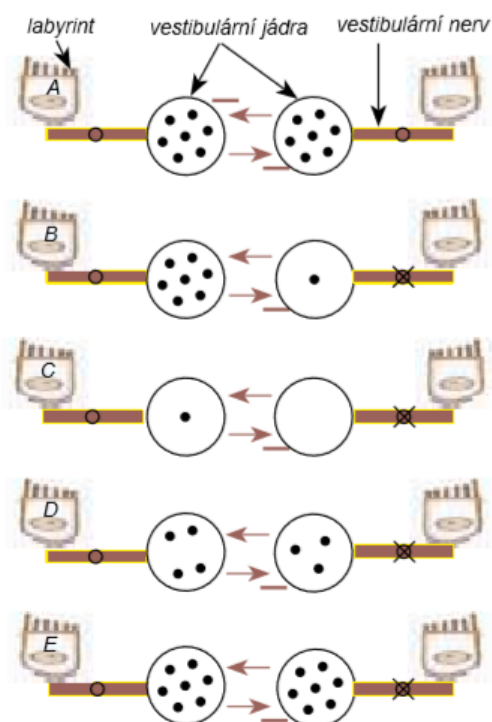
Obr. č. 8: Vestibulární schwannom vlevo -klasifikace velikosti tumoru dle Koose, MRI, axiální řezy v T1 váženém obraze s kontrastem; a – I. stupeň, intrameatální; b – II. stupeň, zasahující do MMK; c – III. stupeň, vyplňující MMK; d – IVa. stupeň, komprimující kmen a mozeček, bez hydrocefalu; e – IVb. stupeň, komprimující kmen a mozeček, s hydrocefalem, nádor výrazně rozšiřuje vnitřní zvukovod a zasahuje do hrotu pyramid; f – vestibulární schwannom III. stupně s intralabyrintálním šířením (MMK – mostomozečkový kout) (převzato se souhlasem nakladatele z knihy *Závratě*, Čada, Černý, Čákr et al., nakladatelství Tobiáš, 2017).

Dále je u pacientů vyšetřována funkce vestibulárního ústrojí. Cílem tohoto vyšetření je odhalit funkční výpadek labyrintu, který může být přítomen i v případě absence subjektivních příznaků. Dále jsou prováděna vyšetření hodnotící okulomotoriku. Výsledky těchto vyšetření nepřímo poukazují na kompenzační schopnosti celého vestibulárního systému. Na procesu vestibulární kompenzace se podílejí i další systémy jako například zrak, mozeček, propiocepce a amygdalo-limbické okruhy (Balaban C.D. 1998, Archana R. 2017). Pacienti mohou vykazovat různý stupeň vestibulární dysfunkce. Vestibulární dysfunkce může být pouze periferní. Část pacientů vykazuje naopak centrální symptomatiku. U zbývajících částí pacientů se jedná o kombinovanou poruchu rovnováhy. Toto je poměrně hrubé rozdělení, proto se v současnosti zaměřujeme především na popis jednotlivých funkcí vestibulárního systému. Ne vždy koreluje typ předoperačně zjištěné vestibulární dysfunkce se schopností dosáhnout plné vestibulární kompenzace v pooperačním období. (Čada Z. 2018, Rosahl S. 2017).

Existují tři terapeutické přístupy, jež jsou voleny v závislosti na velikosti tumoru, jeho růstových vlastnostech a dalších faktorech souvisejících především se zdravotním stavem pacienta. U pacientů s malým tumorem je metodou volby observace (tzv. wait and scan).

Postup je zvláště vhodný pro tumory, které jsou menší než dva centimetry, v případě dobrého sluchu, pokud nádor nejeví růstovou progresi a dále pak u starších pacientů či v případě kontraindikace jiného přístupu a u pacientů s významnými komorbiditami. Další terapeutickou možností je stereotaktická chirurgie, je vhodná pro tumory menší než 2.5 cm. Hlavním přínosem je minimální zátěž pro pacienta. Další možností je mikrochirurgická léčba. Chirurgická léčba má dominantní postavení a je doporučována především pro nádory větší než 2.5 cm, u cystických a rychle rostoucích nádorů. Často je indikována také u pacientů s drobnými tumory, kteří mají zachovaný sluch. U pacientů, u kterých je zvolena observace a u kterých je při vyšetřeních MRI prokázán růst tumoru, je též indikována chirurgická léčba v závislosti na dalších faktorech, jako jsou věk, komorbidita a tíže sluchové vady. Tento přístup je z možných léčebných strategií nejnáročnější, vede však k úplnému odstranění tumoru. V případě radikální operace je výskyt recidiv menší než 1 – 2 %. Existují rozdílné chirurgické přístupy, které lze u vestibulárního schwannomu použít. Translabryntální přístup je preferován v případě neužitečného sluchu. Subtemporální přístup je metodou volby pro pacienty se zachovalým sluchem a tumory omezené na vnitřní zvukovod případně s minimálním zasahováním do mostomozečkového koutu. Na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku je používán retrosigmoidní subokcipitální přístup, jehož výhodou je možnost použití i pro velké tumory, vyplňující mostomozečkový kout, a možnost zachování sluchu (Betka J. 2008, Čada Z. 2017)

V důsledku přerušení vestibulární porce osmého hlavového nervu během operačního výkonu dochází k rozvoji akutního periferního vestibulárního syndromu. Pooperačně může dojít i ke vzniku kombinované léze, což závisí na velikosti tumoru a chirurgickém přístupu, rozvíjí se například v důsledku poškození mozečku. Hlavními symptomy jsou závrať, nauzea a posturální instabilita. Asymetrie aferentních vstupů z vestibulárního systému v důsledku jednostranného výpadku funkce v případě čisté periferní léze vede ke vzniku závratí. Důsledkem tohoto výpadku je aktivace centrálních kompenzačních mechanismů, jež pomáhají nahradit tento funkční výpadek a překalibrovat celý systém na nový funkční stav. Centrální kompenzace akutního vestibulárního výpadku je složitý proces, který začne bezprostředně po operačním výkonu. Na tomto procesu se podílí i další systémy, je zesílena aktivita vizuálních a propioceptivních vstupů. Vestibulární symptomy odeznívají v průběhu několika týdnů až měsíců (Cohen H.S. 2002, Paretti-Winkler C. 2016). Proces vestibulární kompenzace je schematicky znázorněn na obr. 9.



Obr. 9: Schéma průběhu centrální vestibulární kompenzace při jednostranné periferní vestibulární lézi. (převzato se souhlasem nakladatele z knihy *Závratě*, Čada, Černý, Čákr et al., nakladatelství Tobiáš, 2017).

Úroveň centrální kompenzace lze hodnotit subjektivně například pomocí validizovaných dotazníků (např. DHI - dizziness handicap inventory (Jacobson G.P. 1990), GBI – Glasgow benefit inventory, (Robinson K. 1996) a objektivně klinickým vyšetřením (přítomnost nystagmu, pozitivita head impulse testu (HIT), subjektivní vizuální vertikála) a elektrofyziologickým vyšetřením (elektronystagmografie (ENG), bitermální kalorizace, videookulografie, video HIT, vestibulární evokované myogenní potenciály (VEMP)).

Kompenzovaný stav je takový stav, při kterém nejsou přítomny subjektivní příznaky (závrť, nauzea, oscilopsie) a klinické vyšetření je negativní. Stav hodnotíme jako kompenzovaný v případě nepřítomnosti subjektivních příznaků a negativního klinického vyšetření. Elektrofyziologická vyšetření pomohou odhalit asymetrii funkce vestibulárního ústrojí. Nekompenzovaný stav je charakterizován přítomností subjektivních obtíží a objektivními klinickými příznaky jako je např. nystagmus, náklon hlavy, deviace subjektivní vizuální vertikály.

Faktory ovlivňující vestibulární kompenzaci jsou především vstupní faktory, které jsou dané předoperačním stavem pacienta a jsou neovlivnitelné. Patří sem interní, neurologické a jiné komorbidity, které ovlivňují funkci pohybového aparátu, propiocepci a visus. Důležitou roli hraje velikost a stadium tumoru. Míra postižení a typ postižení

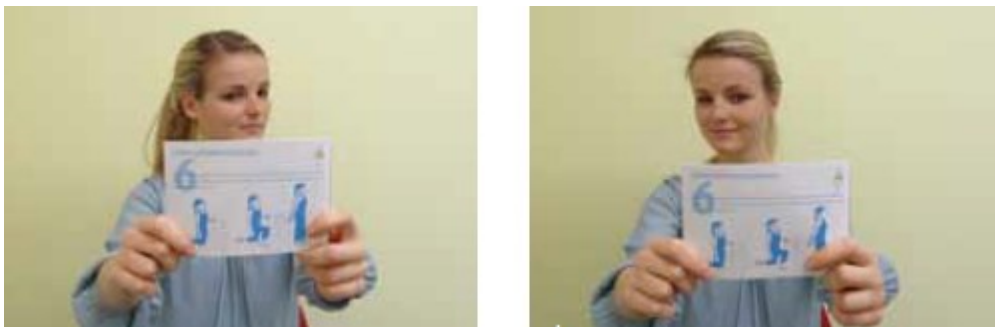
vestibulárního systému předoperačně ovlivňuje významně pooperační kompenzaci. Dalším aspektem ovlivňujícím průběh vestibulární kompenzace jsou cílené zásahy do procesu kompenzace. Jimi lze průběh kompenzace ovlivnit a zlepšit. Jedná se především o vestibulární rehabilitaci a prehabituaci (Cohen H.S. 2002, Čákr O. 2010, Furman J.M. 1995).

Klíčovou rolí v tomto procesu hraje specifická vestibulární rehabilitace. Cílem vestibulární rehabilitace je stabilizovat statickou a dynamickou složku vestibulookulárního reflexu a zlepšit posturální stabilitu stoje a chůze. Tyto funkce jsou důležité pro většinu běžných každodenních aktivit. Rehabilitace je tedy zaměřena na kompenzaci výpadku vestibulookulárního a vestibulospinálního reflexu a nácvik náhradních strategií. Obsahuje různá posturální cvičení a dále cviky k posílení okulomotoriky. S výhodou lze využít například techniky biofeedback (snímání polohy pomocí akcelerometru, elektrotaktilní stimulace jazyka) (obr. 10).



Obr. 10: Systém BrainPort k elektrotaktilní stimulaci jazyka (*převzato se souhlasem nakladatele z knihy Závratě, Čada, Černý, Čákr et al., nakladatelství Tobiáš, 2017*).

Komplexním vyšetřením jednotlivých pacientů lze detailně určit konkrétní nedostatky a pak lze lépe rehabilitaci zaměřit na konkrétní problémy pacienta, např. zlepšení posturální stability nebo cvičení zaměřující se na zvýšení/snížení odpovědi při vestibulookulárním reflexu, dle dominujících obtíží pacienta (Čákr O. 2017). Při rehabilitaci je však nutné vzít v potaz i limity, či zdravotní omezení jednotlivých pacientů. Ke kompenzaci vestibulární léze je volena většinou náhradní strategie, která využívá některé z alternativních vstupních systémů spolupracujících na řízení rovnováhy (obr. 11).



Obr. 11: Cvičení ke zlepšení stability retinálního obrázku (převzato se souhlasem nakladatele z knihy *Závratě*, Čada, Černý, Čákr et al., nakladatelství Tobiáš, 2017).

Obtíže mohou nastat, pokud je ovlivněna funkce vstupních systémů, které jsou pro tuto cvičební strategii využity (zrak, somatosenzorika) (Herdman S.J. 1995). Kompenzační mechanismy jsou často limitovány ve vyšším věku v důsledku zhoršené funkce dalších senzorických systémů (katarakta, polyneuropatie) či polypragmazie. Nepříznivě působí i přidružená interní, psychiatrická a neurologická onemocnění a předoperačně snížená pohybová aktivita (Sundermier L. 1996).

Otoneurologie se mimo jiné v současnosti zabývá především studiem faktorů podílejících se na výsledné kompenzaci. Kromě faktorů vstupně daných, tedy neovlivnitelných (věk pacienta, velikost nádoru, délka operace, přítomnost patologie centrální okulomotoriky a dalších), je zkoumán vliv včasné předoperačně zahájené vestibulární rehabilitace a také stupeň vstupní vestibulární dysfunkce a její vliv na výslednou pooperační kompenzaci.

Vestibulární trénink je efektivní způsob vedoucí k urychlení kompenzace akutní vestibulární léze. Základním principem je využití náhradních strategií, tj. využití ostatních senzorických vstupů. Rehabilitace vede k postupné rekalibraci reflexních okruhů především na úrovni vestibulárních jader. Postupná ztráta vestibulární funkce velmi často vede pouze k mírným či dokonce žádným obtížím. Za tohoto předpokladu se lze domnívat, že kombinací vestibulárního tréninku a postupné ztráty vestibulární funkce (chemické labyrintektomie), lze dosáhnout ztráty vestibulární funkce bez způsobení větších obtíží pacientovi (Magnusson M. 2007).

K vestibulární prehabituaci pomocí chemické labyrintektomie se nejčastěji v klinické praxi užívají aminoglykosidová antibiotika a to nejčastěji gentamicin. Ten působí dominantně vestibulotoxicky. Podává se do středního ucha a ze středního ucha se gentamicin dále vstřebává přes okénka do perilymfy a endolymfy. Způsob podání závisí především na zvoleném dávkovacím režimu. Z pohledu dávky se režimy dají rozdělit na

režimy užívající vysoké kumulativní dávky antibiotika a režimy s nízkými dávkami. Technicky nejméně náročný je způsob aplikace jehlou přes paracentézu. Používá se také kontinuální aplikace antibiotika pomocí transtympanálně zavedeného katétru. Komerčně jsou dostupné i systémy pracující na principu knotu jako je tomu například u systému „Microwick“. V případě, že se provádí chemická ablace v celkové anestezii, lze užít gelfoam napuštěný gentamicinem, který se po tympanotomii umístí do oblasti okének (Čada Z. 2017).

Chemická labyrintektomie provedená předoperačně způsobí jednostranný výpadek vestibulární funkce, což způsobí nastartování kompenzačních mechanismů ještě před chirurgickým výkonem. Vlastním cílem prehabituace je včasné předoperační dosažení plné kompenzace periferní vestibulární léze. Hlavní výhodou tohoto postupu je časové oddělení dvou traumat, ztráty vestibulární funkce a chirurgického traumatu. Výhodná je kombinace prehabituace a vestibulární rehabilitace, jejíž začátek předchází podání gentamicinu a rehabilitace pokračuje i po jeho podání. Pacienti provádí specifická cvičení ke zlepšení dynamické zrakové ostrosti, okulomotoriky a posturální stability pod dohledem fyzioterapeuta, či dle předchozí instruktáže. Rehabilitační techniky vedou ke zlepšení koordinace pohybů a kontroly stability. Centrální nervový systém je rekalibrován, jsou modulovány jeho funkce a jsou aktivovány mechanismy v procesu cerebelární a hipokampální adaptace. Tento proces vede k další aktivaci centrálního nervového systému a bezprostředně po operačním výkonu usnadňuje další rekalibraci a probíhající učební procesy (Tjernström F. 2009). Prehabituace tak může podpořit učební schopnosti na buněčné úrovni. Je prokázáno, že kognitivní a paměťové funkce jsou zhoršeny v důsledku operačního výkonu. Chirurgický výkon je pro organismus stresovou situací. Během výkonu v celkové anestezii dochází v mozku k tvorbě mnoha typů proteinů akutní fáze (např. heat shock proteinů, z nichž některé ovlivňují tvorbu paměťové stopy (Cullen K.E. 2009, Jirenhed D.A. 2007). To může být důvodem zhoršení učebních procesů v pooperačním období a zhoršení výsledku vestibulární rehabilitace. To se projevuje zejména ve starší populaci.

Vestibulární rehabilitace s prehabituací může být obzvláště výhodná pro pacienty s velkými tumory vtlačujícími se do mozečkové hemisféry (tumory 4. stupně dle klasifikace dle Koose). Chirurgický výkon může vést ke vzniku kombinované vestibulární léze, tento stav může negativně ovlivnit jak rychlost, tak i dosažený výsledek v procesu kompenzace. Pooperačně může dojít ke vzniku kombinované vestibulární a

cerebelární léze, důsledkem čehož je výsledná kompenzace nedostatečná nebo významně prodloužená. Prehabituace umožní předoperační ablaci vestibulární funkce a kompenzace této ztráty je dosaženo již předoperačně (Magnusson M. 2009).

Prehabituovaní pacienti jsou významně méně citliví ke kombinovaným senzorickým podnětům. Starší pacienti jsou k těmto podnětům citlivější. Je pravděpodobné, že za tyto změny jsou zodpovědné centrálně řízené kompenzační mechanismy. Prehabituovaní pacienti vykazují nižší míru zrakové závislosti při kompenzaci vestibulární léze (Čada Z. 2016).

Riziko poškození sluchu patří k nevýhodám tohoto postupu. Ačkoliv gentamicin působí převážně vestibulotoxicky a stupeň vestibulotoxicity a ototoxicity je závislý na celkové kumulativní dávce, není tento postup zcela bez rizika. Tento přístup je volen tedy převážně pro pacienty s hluchotou nebo neužitečným sluchem, dále u pacientů, kteří budou operováni trnaslabyrintálním přístupem (Chia H.S. 2014).

Pooperačně je hodnocena vestibulární funkce klinickým vyšetřením. Hodnotí se přítomnost spontánního nystagmu a pozitivita HIT (head impulse test), subjektivní vizuální vertikála. Dále jsou provedena elektrofyziologická vyšetření: ENG (elektronystagmografie, testuje se okulomotorika, rotační testy), kalorizace, v HIT (video head impulse test), posturografie. Bezprostředně po operaci se výkon pacientů při klinickém i přístrojovém vyšetření zhoršuje a poté se postupně zlepšuje. Po třech měsících se hodnoty zlepšují na výchozí hodnotu, v některých případech dokonce na hodnoty lepší než předoperačně (Cohen H.S. 2002).

Na základě našeho zjištění nelze z rutinního ENG vyšetření prediktivně určit míru pooperační kompenzace a je tedy nutné nadále hledat další prediktivní faktory. V současnosti je v souvislosti s hledáním prediktivních faktorů centrem našeho zájmu vyšetření centrální okulomotoriky a také využití dalších novějších přístrojových vyšetření jako je vHIT. Výslednou adaptaci na ztrátu vestibulární funkce ale i celý průběh kompenzace vestibulární poruchy ovlivňují také další faktory. Psychický stav pacienta zejména sklon k úzkosti a depresi může významně negativně ovlivnit kompenzační proces a celkový výsledek kompenzace. Nezanedbatelný vliv na průběh kompenzačních procesů mají i sociální vazby, nebo naopak vyčleněnost pacienta (Lacour M. 2014).

Podkladem této disertační práce jsou celkem čtyři práce, které se zabývají problematikou vestibulární kompenzace u pacientů po operaci vestibulárního schwannomu. Dvě z nich již byly publikovány (Čada Z. 2016, Čada Z. 2018) a další dvě byly odeslány do časopisu. Část úvodu vychází z rešerše s názvem „Faktory ovlivňující vestibulární kompenzaci u pacientů po operaci vestibulárního schwannomu,“ jež byla též publikována (Balatková Z. 2018). Tyto práce jsou součástí přílohy.

2. HYPOTÉZA A CÍLE PRÁCE

Vestibulární kompenzace je složitý proces, který je ovlivňován mnoha vstupy periferními, centrálními i faktory zevními. Dosud není zcela objasněn a předmětem výzkumu jsou především faktory, jimiž lze proces kompenzace urychlit, či zlepšit její celkovou úroveň. Tyto faktory jsou zároveň předmětem našeho zájmu. Hypotéza, se kterou pracujeme, vychází z toho, že při prehabituaci gentamicinem navodíme včasné předoperační dosažení plné kompenzace periferní vestibulární léze a tím z hlediska časového faktoru oddělíme dvě traumata, tj. ztrátu vestibulární funkce a vlastní chirurgický výkon. Stanovili jsme si následující cíle.

1. Jaký je vliv chemické prehabituace gentamicinem na pooperační vestibulární kompenzaci u pacientů po operaci pro vestibulární schwannom.
2. Jak ovlivňuje pooperační vestibulární kompenzaci předoperačně zjištěná porucha centrální okulomotoriky.
3. Je rozdíl v citlivosti na optokinetickou stimulaci mezi prehabituovanými a neprehabituovanými pacienty po operaci pro vestibulární schwannom a ovlivňuje tento výsledek psychický profil pacienta (úzkostnost, depresivní ladění).
4. Lze video HIT test použít k vyšetření funkce labyrintu pooperačně a eventuálně jej nahradit za kalorizaci.

3. METODIKA

Do studie byli zařazeni pacienti s vestibulárním schwannomem, kteří podstoupili chirurgický výkon pro tento tumor na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. lékařské fakulty univerzity Karlovy a FN v Motole v období od roku 2009 do roku 2017. Jednalo se celkem o 138 pacientů, 70 žen a 68 mužů. Průměrný věk byl 48 let (19 - 74 let). Všichni pacienti měli diagnostikován jednostranný vestibulární schwannom. Velikost tumoru byla klasifikována dle Koose do čtyř stupňů; I – nádor omezený na vnitřní zvukovod, II - nádor šířící se z vnitřního zvukovodu do mostomozečkového koutu, III – nádor vyplňující mostomozečkový kout, IV - nádor utlačující mozkový kmen. Dále byl změřen největší extrameatální rozměr tumoru na předoperační magnetické rezonanci, jednalo-li se o tumor omezený na vnitřní zvukovod (Koos I) byla velikost hodnocena jako 0 mm.

Všichni pacienti byli předoperačně podrobně audiometricky vyšetřeni, byla provedena tónová audiometrie, tíže sluchové vady byla hodnocena dle Gardner - Robertsonovy klasifikace. Dle této klasifikace můžeme sluch hodnotit jako užitečný: stupeň I a II (hodnota PTA = pure tone average: I – 0-30 dB, II – 31-50 dB) a sluch neužitečný: stupeň III - V (PTA: III – 51-90 dB, IV – 91-100 dB, V – neslyšící). Dále bylo u všech pacientů provedeno měření sluchových evokovaných potenciálů (BERA). Předoperačně bylo provedeno otoneurologické vyšetření včetně elektronystagmografie a kalorické zkoušky. Součástí klinického vyšetření bylo vyhodnocení anamnestických dat se zaměřením se na přítomnost vertiginózních obtíží v předchorobí, dále byla vyšetřena přítomnost spontánního nystagmu, klinický head impulse test a subjektivní vizuální vertikála. Subjektivní vizuální vertikála je vyšetření, které testuje přítomnost otolitové dysfunkce. Pacient v temné místnosti bez možnosti pozorování okolí určí, co nejpřesněji vertikální polohu fosforeskující tyče upevněné na rotačním rameni ze vzdálenosti 4 – 5 m. Přesnost určení vertikály je hodnocena v úhlových stupních pomocí elektronické vodováhy. Normální hodnoty jsou do 2°.

Elektronystagmografické vyšetření bylo provedeno čtyřkanálovým elektronystagmografem (Toennies Nystagliner, Würzburg, Německo). Elektrody, které jsou umístěny v horizontální i vertikální rovině během vyšetření snímají elektroretinální potenciál. Během vyšetření je testován vestibulookulární reflex a centrální řízení okulomotoriky, což umožňuje odlišit periferní a centrální vestibulární lézi, eventuálně diagnostikovat jejich kombinaci. Součástí je vyšetření spontánního nystagmu s oční fixací a bez fixace, pohledového nystagmu (tzv. gaze- evoked nystagmus), plynulých

sledovacích pohybů, sakadických pohybů, vyšetření optokinetického nystagmu a rotační testy. Kalorizace byla provedena na stejném přístroji, jednalo se o bitermální kalorickou zkoušku při podnětu 30 °C a 44 °C. Při kalorické zkoušce dochází k podráždění stejnostranného labyrintu a k vyvolání nystagmické odpovědi. Odpověď na kalorickou stimulaci je vyjádřena jako procentuální pokles vestibulární odpovědi (přítomnost nystagmu) a také je hodnocena směrová převaha vestibulární odpovědi (tzv. nystagmus preponderance). Pro tyto výpočty byla použita Jongkeeho formulace. Stranová asymetrie větší než 25 % byla hodnocena jako patologická.

Dále bylo u části pacientů ve studii provedeno vyšetření, video Head Impulse Test (ICS Impulse; GN Otometrics A/S, Dánsko). Tento systém se skládá z konstrukčně lehkých, ale pevně k hlavě uchycených brýlí vybavených vysokorychlostní infračervenou kamerou (se snímkovací frekvencí 250 Hz) a vestavěným akcelerometrem. Zrcadlo v brýlích odráží obraz pacientova pravého oka do kamery. Pacienti byli instruováni k fixaci světelného bodu v přímém zorném poli ve vzdálenosti asi 1 metr od pacienta. Vestibulookulární reflex byl vybaven krátkým nepředvídaným trhnutím hlavou ve směru roviny jednotlivých semicirkulárních kanálků. Amplituda impulsu je 5° až 20°, úhlová rychlost pohybu je do 300°/s. Impulsy jsou vybavovány manuálně vyšetřujícím stojícím za pacientem, správnost podnětu je kontrolována softwarem přístroje. Jednotlivé kanálky byly testovány každý 15 – 20 impulsy. Gain head impulse testu byl vypočítán jako poměr plochy pod křivkou znázorňující pohyb očí a křivkou znázorňující pohyb hlavy. Dále byla vyhodnocena přítomnost overt a covert sakád a stranová asymetrie gainů pro jednotlivé dvojice kanálků.

Na základě otoneurologického vyšetření a zobrazovací metody (magnetické rezonance) a chování tumoru byli pacienti indikováni k chirurgickému výkonu. Všichni pacienti podstoupili výkon z retrosigmoidního subokcipitálního přístupu. Do studie nebyli zařazeni pacienti operovaní jiným chirurgickým přístupem, tj. translabyrintálním, či subtemporálním. Rozsah resekce tumoru byl hodnocen chirurgem během operačního výkonu dle následujících kritérií: úplná resekce, téměř úplná resekce (near total, ponecháno méně než 2 % tumorózní masy), subtotalní resekce (ponecháno 2 – 5 % tumoru), parciální resekce (ponecháno více než 5 % tumoru).

Ke zhodnocení vlivu operace na kvalitu života a k posouzení vnímání rovnovážných obtíží před a po operaci byly všemi pacienty ve studii vyplněny dotazníky. Konkrétní použité dotazníky jsou obsaženy v příloze. Jednalo se o dotazníky hodnotící kvalitu života, Glasgow health status questionnaires (Robinson et al. 1996), a dotazníky

posuzující míru rovnovážných obtíží pacienta, Dizziness Handicap inventory (Jacobson G.P. 1990), vlastní dotazník vytvořený otoneurologickou skupinou Kliniky otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN v Motole (*Příloha 2*). Otázky v dotazníku reflektují naše vlastní zkušenosti s obtížemi pacientů v pooperačním období. Dalšími použitými dotazníky byly dotazníky GAD-7 (Generalised anxiety disorder assessment) (Swinson R.P. 2006, Spitzer R.L. 2006) a Zungova sebeposuzovací stupnice deprese (Zung W.W.K. 1965), zaměřené na psychický stav pacienta a jeho sklon k depresi, eventuálně jeho úzkostnost.

Glasgow health status inventory (GHSI) je validizovaný dotazník obsahující 18 otázek cílených na to, jak konkrétní zdravotní problém ovlivňuje kvalitu života pacienta. Odpovědi na jednotlivé otázky jsou v rozpětí pěti bodů Likertovy škály a škála odpovídá špatnému až výbornému zdravotnímu stavu. Výsledkem je celkové skóre a dále 3 subskóre: obecné, sociální, a subskóre hodnotící fyzický status. Všechna tato skóre lze vyjádřit v rozpětí 0 až +100. U všech odpovědí je číslo jedna přiřazeno špatnému stavu, číslo pět výbornému.

Glasgow benefit inventory (GBI) je validizovaný dotazník obsahující 18 otázek a zaměřuje se na zachycení změny stavu pacienta v návaznosti na konkrétní intervenci. Odpovědi na jednotlivé otázky jsou v rozpětí pěti bodů Likertovy škály sahající od velkého zhoršení zdravotního stavu po velké zlepšení zdravotního stavu. Výsledkem je celkové skóre a dále 3 subskóre: obecné (12 otázek), skóre sociální podpory (3 otázky) a subskóre hodnotící fyzické zdraví (3 otázky). Všechna tato skóre lze vyjádřit v rozpětí -100 až +100. U všech odpovědí je číslo jedna přiřazeno nejhorší změně zdravotního stavu a číslo pět nejlepší změně zdravotního stavu.

Dizziness handicap inventory (DHI) je validizovaný dotazník vyvinutý k subjektivnímu zhodnocení invalidizujícího efektu závratí na život pacienta. Obsahuje 25 otázek, rozsah skóre je od 0 do +100. čím vyšší je skóre, tím vyšší je handicap.

Vlastní dotazník vyvinutý otoneurologickou skupinou Kliniky ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN v Motole obsahuje 9 otázek, skóre jednotlivých odpovědí je v rozsahu jedna až čtyři, vyšší skóre svědčí pro vyšší handicap.

Dotazník:

1. *Pocítujete nejistotu/vadí Vám rychlejší rotační pohyb (např. Otočení ze strany na stranu při přechodu silnice)?*
2. *Pocítujete nejistotu/vadí Vám chůze po nerovném povrchu (např. Chůze do schodů/chůze v sněhu)?*

3. *Pocítujete nejistotu/vadí Vám rychlejší změna polohy (např. Ulehání na lůžko/vstávání/předklon)?*
4. *Pocítujete nejistotu/vadí Vám chůze ve tmě/šeru?*
5. *Pocítujete nejistotu/vadí Vám čtení za jízdy (schopnost udržet pohled při chůzi)?*
6. *Pocítujete nejistotu/vadí Vám nakupování v supermarketu (rychlé změny produktů v regálech)?*
7. *Pocítujete nejistotu/vadí Vám větší množství sluchových a zrakových vjemů (např. obchodní centrum, hospoda)?*
8. *Pocítujete nejistotu/vadí Vám delší čtení?*
9. *Pocítujete nejistotu/vadí Vám další sledování televize?*

Generalised anxiety disorder assessment (GAD-7) je validizovaný dotazník, který se používá pro screening panických poruch, sociálních a posttraumatických úzkostných poruch. Každá otázka je hodnocena v rozmezí nula až tři. Celkové skóre pět, deset a 15 jsou hranicemi pro mírnou, střední a těžkou úzkostnou poruchu.

Zungova sebesposuzovací stupnice deprese je validizovaný dotazník zaměřující se na posouzení tíže deprese. Součástí je 20 otázek, které mají zhodnotit afektivní, psychologické a somatické symptomy související s depresí. Jednotlivé otázky jsou hodnoceny ve škále od jedné do čtyř. Hodnoty vyšší než 44 jsou posuzovány za abnormální.

Nejprve bylo do studie zařazeno 20 pacientů (10 žen, 10 mužů, střední věk 50 let, rozmezí 33 – 65 let), kteří byli randomizovaně rozděleni do dvou skupin. První skupina byla prehabituována gentamicinem a již předoperačně pacienti prováděli vestibulární trénink dle instruktáže. Druhá, kontrolní, skupina prováděla pouze vestibulární trénink. Před operací bylo provedeno kompletní audiologické a otoneurologické vyšetření včetně ENG a kalorické zkoušky. Dále byli pacienti požádáni o vyplnění dotazníků (GHSI, GBI, DHI, Motolský dotazník) 3 měsíce před operací, 2 měsíce před operací po aplikaci gentamicinu a po vestibulárním tréninku, v případě kontrolní skupiny pouze po vestibulárním tréninku, a 3 měsíce po operaci. Po podání gentamicinu byla provedena kalorická zkouška k potvrzení výpadku vestibulární funkce.

Na základě výsledků této první části studie, jsme se v další části výzkumu zaměřili na další možnosti predikce kompenzačních faktorů. Bylo vyšetřeno 47 pacientů (19 žen, 28 mužů, průměrný věk 46 let, rozpětí 19 – 74 let). U všech pacientů provedeno klinické vyšetření, vyplněn DHI dotazník a ENG vyšetření. Bylo zhodnoceno, zda jejich

vestibulární dysfunkce má povahu periferní, centrální či kombinované léze. Kritéria pro definici periferní léze byla definována pozitivní HIT, kalorická hyporeflexie, či hyporeflexie při rotačních testech, absence abnormalit jiných okulometrických vyšetření. Kritéria pro centrální lézi byla definována přítomností abnormálního okulometrického vyšetření (plynulé sledovací pohyby, sakády, optokinetický nystagmus). Kombinovaný vestibulární syndrom vykazoval různé kombinace výše zmíněných symptomů. Pacienti byli vyšetřeni před operací, krátce po operaci (2 - 4 dny), 3 týdny po operaci, a 3 měsíce po operaci.

V další části práce jsme se zabývali podrobněji studiem centrální okulomotoriky a jejího vlivu na kompenzaci s přihlédnutím k psychickému profilu pacienta. Ve studii bylo zahrnuto 32 pacientů (19 žen, 13 mužů, průměrný věk 47 let, rozpětí 20 - 67 let), kteří byli randomizovaně rozděleni do dvou skupin. První skupina byla prehabituována gentamicinem předoperačně a prováděla vestibulární trénink dle instruktáže. Kontrolní skupina prováděla pouze vestibulární trénink. Pacienti byli instruováni k vyplnění dotazníků zaměřených na kvalitu života (GHSI, GBI), se zaměřením na zhodnocení intenzity vertiga (DHI, motolský dotazník) a dotazníky ke zhodnocení psychického stavu pacienta (GAD-7, Zung) před operací, po aplikaci gentamicinu a 3 měsíce po operaci. Ve stejných časových obdobích byl vyšetřen u všech pacientů i optokinetický nystagmus při ENG a vypočítán gain optokinetického nystagmu pro jednotlivé úhlové rychlosti.

Dále byla vyšetřena ještě skupina 39 pacientů (22 žen, 17 mužů, průměrný věk 49 let, rozpětí 33 - 69 let). U všech těchto pacientů byla provedena kalorizační zkouška a dále ještě vHIT test krátce po operaci (dle stavu pacienta druhý až desátý pooperační den) a výsledky, resp. gain vHIT odpovědí pro jednotlivé semicirkulární kanálky, byly porovnány s kontrolní skupinou zdravých dospělých (36 osob, 25 žen, 11 mužů, průměrný věk 36 let).

Statistická analýza (průměr, medián, konfidenční interval, směrodatná odchylka, atd.) byla provedena s ohledem na všechny proměnné (multivariantní analýza) a následně byly skupiny testovány za použití Kolmogorov-Smirnov a Shapiro- Wilks testu. Rozdíly v proměnných mezi skupinami jako byly například věk pacienta, velikost tumoru apod., byly vyhodnoceny nezávislým t-testem a Mann-Whitney U testem. Výsledky dotazníkové části studie měřené v různých časech byly vyhodnoceny pomocí dvousměrně opakovaného ANOVA testu. Hodnoty p nižší než 0.05 byly považovány za signifikantní. Statistická analýza byla provedena za pomoci SPSS verze 23 statistického softwaru

(SPSS Inc., Chicago, IL, USA) a pomocí programu *Analyse-it for Microsoft Excel* (version 2.30), Analyse-it Software, Ltd. <http://analyse-it.com/>; 2012 statistical software. Vyšetřovací protokol studie byl v souladu s etickými standardy, byl schválen etickou komisí FN v Motole a je v souladu s Helsinskou deklarací. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s účastí ve studii.

4. VÝSLEDKY

Rozložení skupin pacientů ve sledované a kontrolní skupině bylo rovnoměrné, skupiny pacientů, tj. kontrolní skupina a skupina s intratympanálně podaným gentamicinem, se nelišily věkem, velikostí tumoru, délkou chirurgického výkonu. Rozložení pacientů v souboru viz tab.1.

Tabulka 1: Charakteristika souboru pacientů v první části studie.

	Pacient	Věk (roky)	Strana	Velikost tumoru	Paréza labyrintu	Délka operace (hod.)
Gentamicin group	1	33	Sin	1	40%	7
	2	47	Sin	4	41%	6
	3	65	Dx	3	15%	7
	4	59	Dx	2	30%	7
	5	42	Dx	3	40%	6
	6	40	Sin	4	28%	8
	7	51	Dx	2	27%	8
	8	56	Sin	3	34%	6
	9	59	Sin	4	18%	7
	10	52	Sin	2	20%	8
Kontrolní skupina	1	43	Sin	3	9%	7
	2	47	Sin	4	7%	6
	3	60	Dx	4	15%	9
	4	60	Sin	4	54%	11
	5	54	Sin	3	40%	6
	6	56	Dx	3	24%	6
	7	44	Sin	2	23%	8
	8	42	Dx	4	18%	8
	9	52	Sin	4	40%	9
	10	45	Sin	2	35%	5

U všech pacientů po podání gentamicinu došlo k rozvoji akutního vestibulárního syndromu, který byl hodnocen, jak subjektivně klinicky, tak objektivně pomocí kalorizace (SD při kalorizaci 80 až 92 %). Žádný pacient neměl spontánní nystagmus po podání gentamicinu. Většina pacientů udávala epizodu instability do týdne od podání gentamicinu. Nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly mezi skupinami u dotazníků GBI, GHSI a DHI (Tab 2).

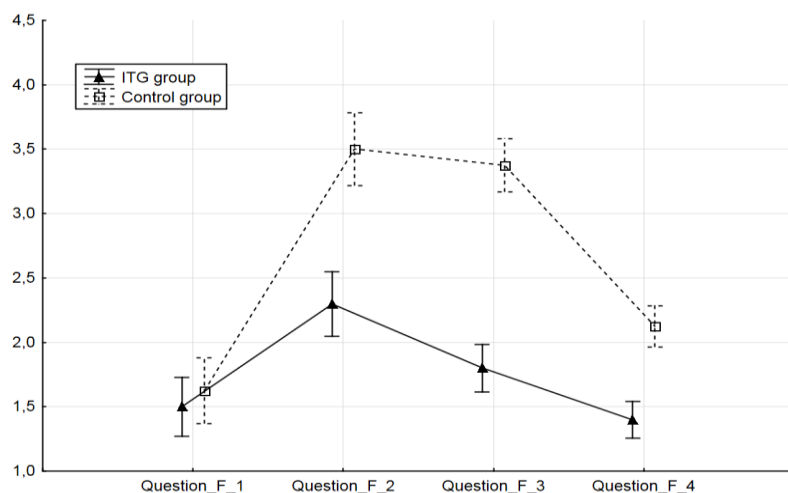
Tabulka 2: Sledované faktory kvality života mezi prehabituovanou a neprehabituovanou skupinou.

		ITG group		Control group		p-value ^b
		mean (SD)	p-value ^w	mean (SD)	p-value ^w	
Age		50.40 (9.94)	-	50.30 (6.98)	-	0.980
GHSI Total	time 1	59.81 (14.66)	$p^{1,2} = 0.099$	61.70 (11.56)	$p^{1,2} = \mathbf{0.005}$	0.753
	time 2	54.67 (14.74)	$p^{2,3} = 0.842$	51.06 (12.44)	$p^{2,3} = 0.665$	0.574
	time 3	55.28 (11.05)	$p^{3,1} = 0.144$	49.54 (10.84)	$p^{3,1} = \mathbf{0.002}$	0.257
GHSI General	time 1	62.88 (18.75)	$p^{1,2} = \mathbf{0.044}$	65.21 (12.62)	$p^{1,2} = \mathbf{0.003}$	0.748
	time 2	54.08 (18.85)	$p^{2,3} = 0.822$	49.69 (14.69)	$p^{2,3} = 0.748$	0.582
	time 3	55.04 (11.91)	$p^{3,1} = 0.071$	47.68 (14.51)	$p^{3,1} = \mathbf{0.001}$	0.231
GHSI Social support	time 1	60.00 (8.61)	$p^{1,2} = 0.433$	61.67 (7.03)	$p^{1,2} = 0.103$	0.641
	time 2	61.67 (8.96)	$p^{2,3} = 0.242$	65.74 (8.78)	$p^{2,3} = \mathbf{0.006}$	0.332
	time 3	59.17 (9.17)	$p^{3,1} = 0.694$	59.17 (7.30)	$p^{3,1} = 0.218$	1.000
GHSI Physical	time 1	48.33 (24.78)	$p^{1,2} = 0.612$	48.33 (21.44)	$p^{1,2} = 0.375$	1.000
	time 2	50.83 (22.38)	$p^{2,3} = 0.735$	41.67 (20.83)	$p^{2,3} = 0.477$	0.370
	time 3	52.50 (21.89)	$p^{3,1} = 0.400$	46.67 (16.29)	$p^{3,1} = 0.858$	0.508
DHI	time 1	16.60 (20.13)	$p^{1,2} = \mathbf{0.015}$	21.40 (28.54)	$p^{1,2} = 0.822$	0.669
	time 2	32.40 (21.52)	$p^{2,3} = 0.872$	20.00 (18.50)	$p^{2,3} = \mathbf{0.001}$	0.184
	time 3	31.40 (19.46)	$p^{3,1} = \mathbf{0.022}$	43.00 (28.76)	$p^{3,1} = \mathbf{0.001}$	0.305
GBI Total	time 2	-0.31 (5.28)	$p^{2,3} = 0.242$	-	-	-
	time 3	-0.97 (12.76)	-	-8.78 (18.79)	-	0.291
GBI General	time 2	-2.78 (7.51)	$p^{2,3} = 0.242$	-	-	-
	time 3	-3.17 (18.49)	-	-20.83 (26.28)	-	0.099
GBI Social support	time 2	14.81 (21.15)	$p^{2,3} = \mathbf{0.001}$	-	-	-
	time 3	15.00 (19.95)	-	36.67 (15.32)	-	0.014
GBI Physical	time 2	-5.56 (14.43)	$p^{2,3} = \mathbf{0.001}$	-	-	-
	time 3	-8.33 (18.00)	-	-0.83 (33.90)	-	0.544

Poznámka: SD – směrodatná odchylka; p-value^w – rozdíly mezi skupinami testovány LSD post-hoc testy po opakované ANOVA testu; $p^{1,2}$ – p rozdílu mezi časem 1 a 2; $p^{2,3}$ – p rozdílu mezi časem 2 a 3; $p^{3,1}$ – p rozdílu mezi časem 1 a 3; p-value^b – rozdíl mezi skupinami testovaný nezávislým t.-testem, ITG-intratympanálně podaný gentamicin 3 měsíce před operací (time1), 2 měsíce před operací po podání gentamicinu a/nebo vestibulární rehabilitaci (time2), 3 měsíce po operaci (time3).

V čase 2 u dotazníku DHI byly pozorovány signifikantně horší výsledky u prehabituovaných pacientů v porovnání s kontrolní skupinou, což jasně dokumentuje rozvoj akutní vestibulární léze a tedy i účinnost podání gentamicinu. Statisticky signifikantní rozdíl byl pozorován u social support subskóre GBI dotazníku, kdy bylo dosaženo lepšího výsledku u prehabituovaných pacientů. V celkovém skóre nebyl

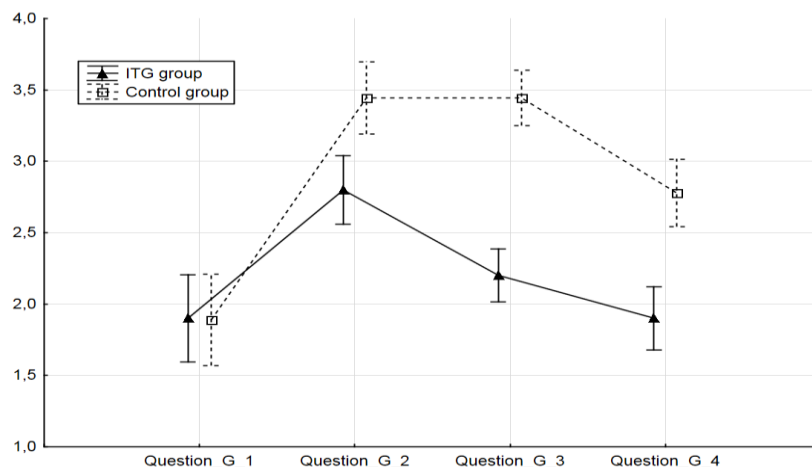
potvrzen signifikantní rozdíl. Významným zjištěním bylo, že gentamicinem prehabituovaní pacienti byli výrazně odolnější k vícenásobné sensorické stimulaci (např. tzv. supermarket effect) (graf 1).



ANOVA 2-way (time x group) interaction effect p value < 0.05.

Question_F_1: 3 months before surgery, Question_G_2: 3 weeks after surgery, Question_G_3: 3 month after surgery, Question_F_4: 1 year after surgery, **p value < 0.05**

Graf 1: Pociťujete nejistotu/vadí Vám nakupování v supermarketu (rychlé změny produktů v regálech)?



ANOVA 2-way (time x group) interaction effect p value < 0.05.

Question_G_1: 3 months before surgery, Question_G_2: 3 weeks after surgery, Question_G_3: 3 month after surgery, Question_G_4: 1 year after surgery, **p value < 0.05**

Graf 2: Pociťujete nejistotu/vadí Vám větší množství sluchových a zrakových vjemů (např. obchodní centrum, hospoda)?

V další části studie bylo vyšetřeno 50 pacientů. 21 pacientů (44.7 %) mělo již předoperačně obtíže se závratí. Rozložení pacientů ve studii znázorňuje tabulka č. 3.

Tabulka. 3: Charakteristika souboru pacientů v druhé části studie.

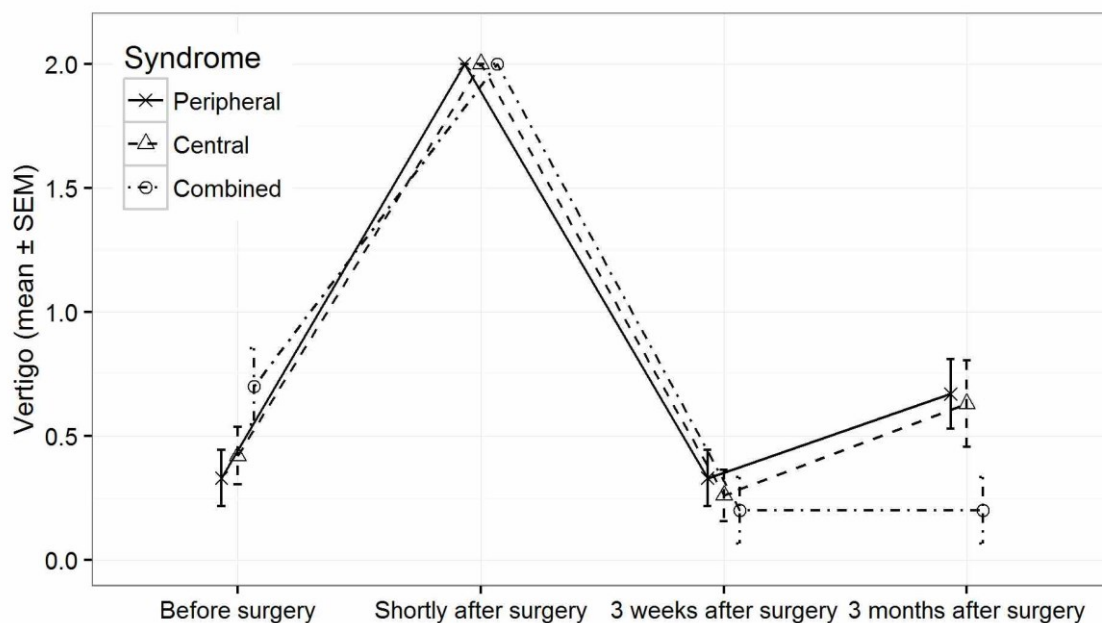
Patients	Total	Peripheral syndrome	Central syndrome	Combined syndrome	p value
Number of patients (%)	47 (100.0)	18 (38.3)	19 (40.4)	10 (21.3)	
Side of tumor/left (number, %)	27 (57.4)	9 (50.0)	11 (57.9)	7 (70.0)	0.590
Age/years (mean, SD)	46.1 (13.9)	45.1 (12.3)	48.1 (13.6)	44.4 (17.9)	0.741
Length of surgery/hours (mean, SD)	8.2 (2.1)	7.3 (1.9)	8.7 (2.5)	8.8 (0.6)	0.073
Vertigo (mean, SD)	0.4 (0.5)	0.3 (0.5)	0.4 (0.5)	0.7 (0.5)	0.175
preoperatively 0 (number, %)	26 (55.3)	12 (66.7)	11 (57.9)	3 (30.0)	
preoperatively 1 (number, %)	21 (44.7)	6 (33.3)	8 (42.1)	7 (70.0)	
preoperatively 2 (number, %)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Spontaneous nystagmus					
preoperatively (number, %)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
postoperatively (number, %)	26 (55.3)	11 (61.1)	8 (42.1)	7 (70.0)	0.293
SVV					
preoperatively (mean, SD)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	-
postoperatively (mean, SD)	2.1 (3.6)	2.33 (2.74)	2.26 (4.83)	1.4 (2.32)	0.791
3 months after surgery (mean, SD)	0.8 (1.6)	1.22 (1.83)	0.68 (1.7)	0.2 (0.63)	0.263
Tumor stage (mean, SD)	3.5 (0.9)	2.9 (1.1)	3.7 (0.7)	3.8 (0.4)	0.008
stage I (number, %)	2 (4.3)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
stage II (number, %)	7 (14.9)	5 (27.8)	2 (10.5)	0 (0.0)	
stage III (number, %)	6 (12.8)	3 (16.7)	1 (5.3)	2 (20.0)	
stage IV (number, %)	32 (68.1)	8 (44.4)	16 (84.2)	8 (80.0)	

Note: SD – standard deviation, SVV- subjective visual vertical

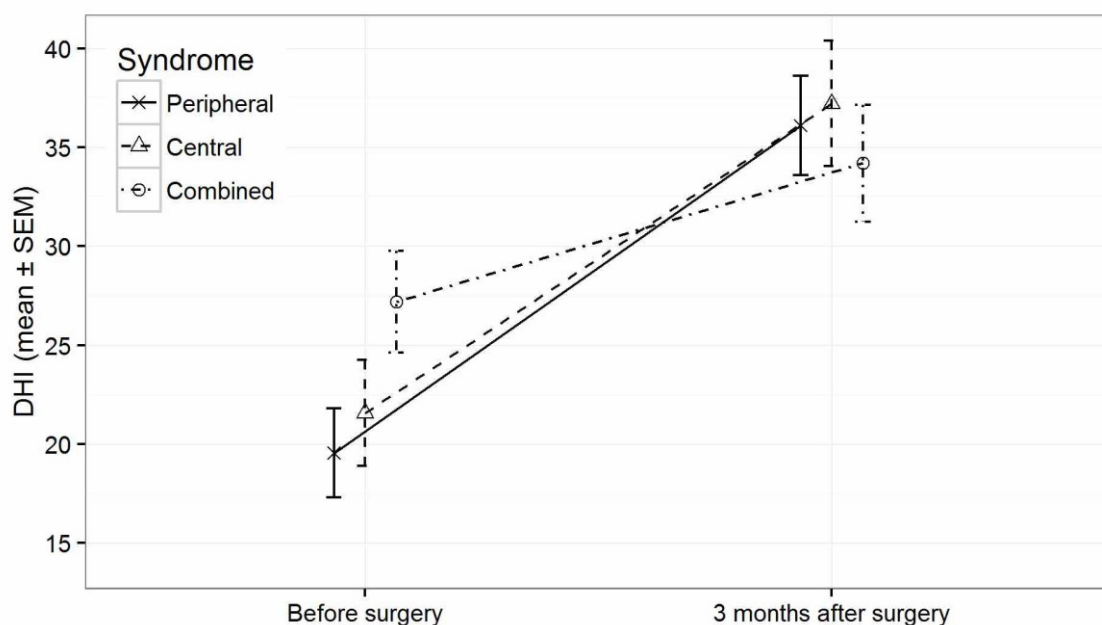
Nikdo z pacientů neměl zjištěn nystagmus předoperačně nebo abnormální nálezy ve vyšetření subjektivní vizuální vertikály. Většina pacientů (68.1 %) měla tumor velikosti IV dle Koosovy klasifikace, 12.8 % pacientů tumor velikosti III, 14.9 % pacientů tumor velikosti II, 4.3 % pacientů tumor velikosti I. Dle výsledků elektronystagmografického vyšetření byli pacienti rozděleni do tří skupin. U 38.3 % pacientů byl zjištěn periferní vestibulární syndrom, u 40.4 % pacientů centrální vestibulární syndrom a u 21.3 % pacientů kombinovaný vestibulární syndrom. Pacienti v těchto jednotlivých skupinách se nelišili z hlediska věku, přítomnosti předoperačního a pooperačního spontánního nystagmu, pocitu závratí, či deviace subjektivní vizuální vertikály. Statisticky významné rozdíly byly pozorovány mezi velikostí tumoru a typem vestibulárního syndromu (tab 3).

Pacienti s velkými tumory vykazovali více abnormalit svědčících pro centrální vestibulární lézi na ENG. Pacienti s centrálními a periferními abnormalitami zjištěnými již předoperačně vykazovali pooperačně nesignifikantní redukci intenzity vertiga ve srovnání s předoperačním stavem. Avšak tři týdny a tři měsíce pooperačně nebyla intenzita vertiga u těchto pacientů signifikantně horší. Tyto výsledky jsou v kontrastu s výsledky dotazníku DHI. Tři měsíce po operaci bylo pozorováno signifikantní zvýšení

DHI skóre u pacientů s periferním a centrálním vestibulárním syndromem. U pacientů s kombinovanou lézí byl též pozorován vzestup DHI skóre, který však nebyl signifikantní (grafy 3, 4).



Graf 3: Subjektivní vnímání závratí jednotlivých skupin před a po operaci vestibulárního schwannomu.



Graf 4: Subjektivní vnímání závratí jednotlivých skupin před a po operaci vestibulárního schwannomu z pohledu validizovaného dotazníku DHI.

Ostatní sledované faktory jako věk, lateralita tumoru, délka chirurgického výkonu neovlivnily úroveň výsledné kompenzace.

V další části studie, jež navazovala na první práci, byla hodnocena citlivost pacientů k optokinetické stimulaci. Soubor pacientů a jeho rozložení znázorňuje tabulka č. 4.

Tabulka 4: Rozložení pacientů ve studii

Skupina	Pacient	Pohlaví	Věk (roky)	Strana	Sluch (Gardner-Robertson)	Velikost tumoru (Koos)	Kalorizace (side difference)
Gentamicin group	1	F	46	Sin	IV	2	24%
	2	F	35	Dx	III	4	10%
	3	M	40	Dx	III	4	17%
	4	M	37	Dx	II	4	22%
	5	F	67	Dx	II	4	13%
	6	M	45	Dx	IV	4	25%
	7	F	51	Sin	IV	4	58%
	8	F	58	Dx	III	2	33%
	9	M	58	Dx	III	2	21%
	10	M	32	Dx	IV	2	16%
	11	M	63	Dx	III	4	26%
Kontrolní skupina	1	F	50	Sin	V	3	30%
	2	F	39	Dx	I	3	18%
	3	F	48	Sin	III	4	25%
	4	F	49	Dx	I	2	21%
	5	M	54	Sin	III	4	25%
	6	M	32	Dx	II	3	17%
	7	F	20	Dx	IV	4	39%
	8	F	33	Sin	I	3	25%
	9	F	37	Dx	IV	4	17%
	10	M	35	Sin	II	2	0%
	11	F	43	Dx	II	2	10%
	12	F	61	Dx	II	2	18%
	13	F	62	Sin	II	4	30%
	14	F	48	Sin	I	4	35%
	15	F	54	Sin	II	4	16%
	16	M	24	Sin	II	4	12%
	17	M	48	Dx	III	4	4%
	18	M	35	Dx	II	2	21%
	19	M	44	Sin	III	4	14%
	20	F	63	Dx	IV	4	25%
	21	F	48	Sin	IV	4	38%

Účinnost podání gentamicinu byla zhodnocena pomocí kalorické zkoušky (side difference se pohyboval v rozmezí 75 – 90 %). Všichni tito pacienti měli pozitivní

klinický head impulse test po instilaci gentamicinu. U nikoho z pacientů se nevyvinul spontánní nystagmus, všichni pacienti trpěli posturální instabilitou zpravidla týden po aplikaci gentamicinu. Nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly ve výsledcích dotazníků DHI, GAD-7, Zungova škála deprese. Statisticky významný rozdíl mezi skupinami byl popsán u dotazníku GBI (tab. 5).

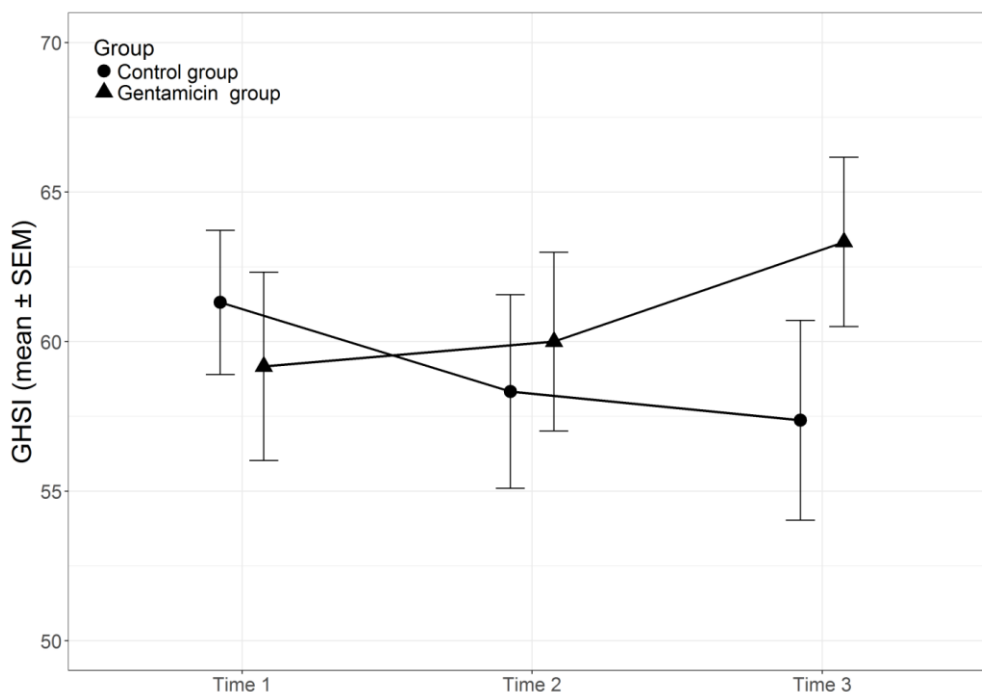
Tabulka 5: Sledované faktory kvality života mezi prehabituovanou a neprehabituovanou skupinou.

		Gentamicin group		Control group		p-value ^b
		mean (SD)	p-value ^w	mean (SD)	p-value ^w	
GAD	time 1	2.56 (3.84)	$p^{1,2} = 0.581$	4.19 (5.00)	$p^{1,2} = 0.339$	0.454
	time 2	2.78 (3.67)	$p^{2,3} = 0.273$	4.69 (5.36)	$p^{2,3} = 0.888$	0.404
	time 3	1.22 (1.64)	$p^{1,3} = 0.345$	4.88 (4.91)	$p^{1,3} = 0.387$	0.020
ZUNG	time 1	31.33 (6.69)	$p^{1,2} = 0.246$	35.82 (11.79)	$p^{1,2} = 0.343$	0.500
	time 2	28.11 (11.98)	$p^{2,3} = 0.917$	36.24 (14.79)	$p^{2,3} = 0.836$	0.145
	time 3	28.67 (13.09)	$p^{1,3} = 0.553$	36.82 (14.01)	$p^{1,3} = 0.221$	0.117
DHI suma	time 1	12.20 (13.93)	$p^{1,2} = 0.438$	20.13 (21.86)	$p^{1,2} = 0.221$	0.451
	time 2	15.40 (13.37)	$p^{2,3} = 0.672$	31.73 (25.29)	$p^{2,3} = 0.861$	0.164
	time 3	18.60 (21.87)	$p^{1,3} = 0.484$	35.87 (25.84)	$p^{1,3} = 0.068$	0.191
DHI sumaE	time 1	2.00 (2.49)	$p^{1,2} = 0.336$	5.73 (6.32)	$p^{1,2} = 0.180$	0.198
	time 2	3.40 (4.33)	$p^{2,3} = 0.348$	9.07 (7.28)	$p^{2,3} = 0.893$	0.067
	time 3	5.40 (8.85)	$p^{1,3} = 0.348$	10.13 (7.65)	$p^{1,3} = 0.027$	0.214
DHI sumaP	time 1	4.20 (5.37)	$p^{1,2} = 0.416$	4.93 (5.18)	$p^{1,2} = 0.302$	0.427
	time 2	5.40 (4.81)	$p^{2,3} = 0.397$	7.60 (7.38)	$p^{2,3} = 0.959$	0.634
	time 3	4.20 (6.43)	$p^{1,3} = 1.000$	8.53 (7.27)	$p^{1,3} = 0.104$	0.232
DHI suma F	time 1	6.00 (6.73)	$p^{1,2} = 0.726$	9.47 (11.02)	$p^{1,2} = 0.257$	0.613
	time 2	6.60 (5.89)	$p^{2,3} = 0.340$	15.07 (12.58)	$p^{2,3} = 0.861$	0.125
	time 3	9.00 (9.10)	$p^{1,3} = 0.287$	17.20 (12.39)	$p^{1,3} = 0.046$	0.099
GBI total	time 2	3.92 (5.75)	$p^{2,3} = 0.203$	-	-	-
	time 3	8.02 (11.82)	-	-6.55 (14.84)	-	0.039
GBI general	time 2	-2.46 (11.34)	$p^{1,2} = 0.340$	-	-	-
	time 3	0.46 (18.33)	-	-16.67 (17.83)	-	0.046
GBI social support	time 2	36.67 (25.82)	$p^{1,2} = 0.785$	-	-	-
	time 3	40.74 (40.06)	-	39.29 (22.27)	-	0.772
GBI physical	time 1	-3.33 (17.21)	$p^{1,2} = 0.157$	-	-	-
	time 2	5.56 (26.35)	-	-11.9 (20.07)	-	0.051
GHSI total score	time 1	64.03 (13.39)	$p^{1,2} = 0.028$	57.18 (15.87)	$p^{1,2} = 0.062$	0.264
	time 2	60.83 (11.30)	$p^{2,3} = 0.192$	48.18 (10.7)	$p^{2,3} = 0.734$	0.014
	time 3	56.23 (15.36)	$p^{1,3} = 0.017$	46.16 (10.44)	$p^{1,3} = 0.033$	0.093
GHSI general subscale score	time 1	64.38 (16.42)	$p^{1,2} = 0.058$	55.93 (19.56)	$p^{1,2} = 0.091$	0.333
	time 2	60.83 (14.53)	$p^{2,3} = 0.108$	45.55 (15.92)	$p^{2,3} = 0.752$	0.028
	time 3	52.88 (21.71)	$p^{1,3} = 0.030$	42.60 (15.74)	$p^{1,3} = 0.056$	0.153

GHSI social support score	time 1	59.17 (9.98)	$p^{1,2} = 0.317$	61.31 (9.02)	$p^{1,2} = 0.206$	0.693
	time 2	60.00 (9.46)	$p^{2,3} = 0.317$	58.33 (11.24)	$p^{2,3} = 0.414$	0.717
	time 3	63.33 (8.96)	$p^{1,3} = 0.236$	57.37 (12.05)	$p^{1,3} = 0.131$	0.166
GHSI physical health score	time 1	67.50 (23.06)	$p^{1,2} = 0.038$	58.04 (21.71)	$p^{1,2} = 0.009$	0.374
	time 2	61.67 (19.72)	$p^{2,3} = 0.786$	48.96 (16.10)	$p^{2,3} = 0.564$	0.129
	time 3	62.50 (24.30)	$p^{1,3} = 0.465$	49.04 (16.51)	$p^{1,3} = 0.137$	0.177
SVV (dx)	time I	0.00 (0.00)	$p \text{ I vs II} = 0.066$	0.00 (0.00)	$p \text{ I vs II} = 0.066$	1.000
	time II	2.50 (4.09)	$p \text{ II vs III} = 0.180$	1.33 (1.72)	$p \text{ II vs III} = 0.141$	0.911
	time III	0.00 (0.00)	$p \text{ I vs III} = 1.000$	0.92 (1.75)	$p \text{ I vs III} = 0.317$	0.152
Ny	time I	0.00 (0.00)	$p \text{ I vs II} = 0.317$	0.08 (0.28)	-	0.358
	time II	0.11 (0.33)	$p \text{ II vs III} = 1.000$	-	-	-
	time III	0.10 (0.32)	$p \text{ III vs IV} = 0.317$	0.38 (0.51)	$p \text{ III vs IV} = 0.564$	0.132
	time IV	0.00 (0.00)	$p \text{ I vs IV} = 1.000$	0.25 (0.45)	$p \text{ I vs IV} = 0.157$	0.096

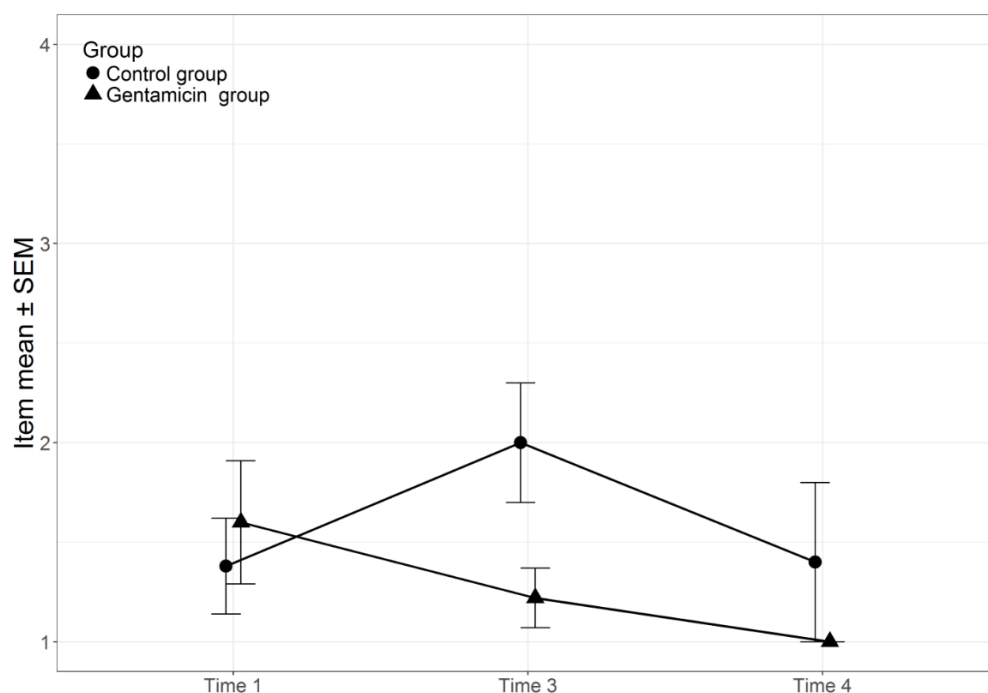
Poznámka: SD – směrodatná odchylka; p-value^w – rozdíly mezi skupinami testované Wilcoxon signed rank test; $p^{1,2}$ – p rozdílu mezi časem 1 a 2; $p^{2,3}$ – p rozdílu mezi časem 2 a 3, $p^{3,1}$ – p rozdílu mezi časem 1 a 3; $p \text{ I vs II}$ – p rozdílu mezi časem I a II; $p \text{ II vs III}$ – p rozdílu mezi časem II a III; $p \text{ I vs III}$ – p rozdílu mezi časem I a III; $p \text{ III vs IV}$ – p rozdílu mezi časem III a IV; $p \text{ I vs IV}$ – p rozdílu mezi časem I a IV; p-value^b – rozdílnost skupin testovaná Mann-Whitney U test. ZUNG, GAD, DHI, GBI and GHSI dotazníky 2 měsíce předoperačně (time 1), dva týdny před operací, po aplikaci gentamicinu (time 2), 3 měsíce po operaci (time 3). Time I (2 měsíce před operací), time II=time2, time III (3 měsíce po operaci), time IV (12 měsíců po operaci).

Ve srovnání s kontrolní skupinou vykazovali prehabituovaní pacienti menší zhoršení či dokonce zlepšení zdravotního stavu a byli odolnější k multisenzorické stimulaci, což je výsledek prokázaný opakovaně v souladu s první částí studie (grafy 5, 6).



Time 1: 2 months before surgery, time 2: 3 months after surgery, time 3: 12 months after surgery ($p = 0.06$).

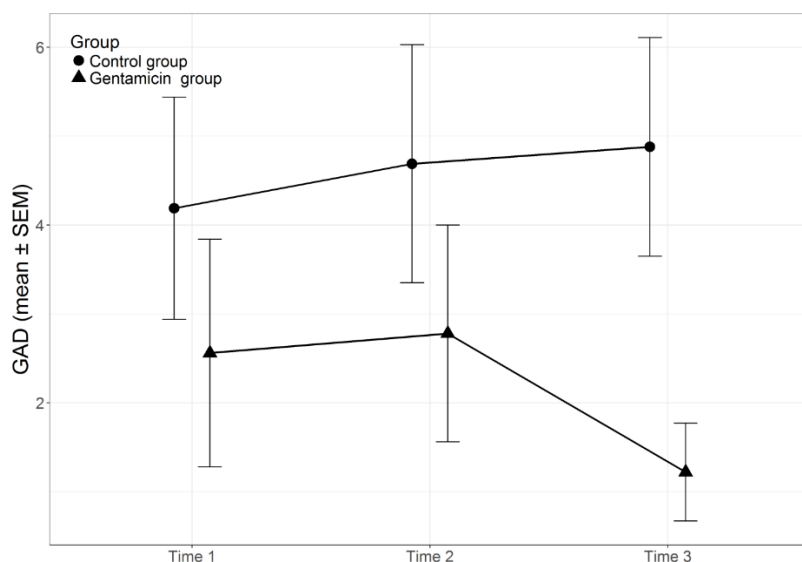
Graf 5: Výsledek GHSI social support subskóre v prehabituované a kontrolní skupině



Time 1: 2 months before surgery, time 2: 3 months after surgery, time 3: 12 months after surgery ($p = 0.06$).

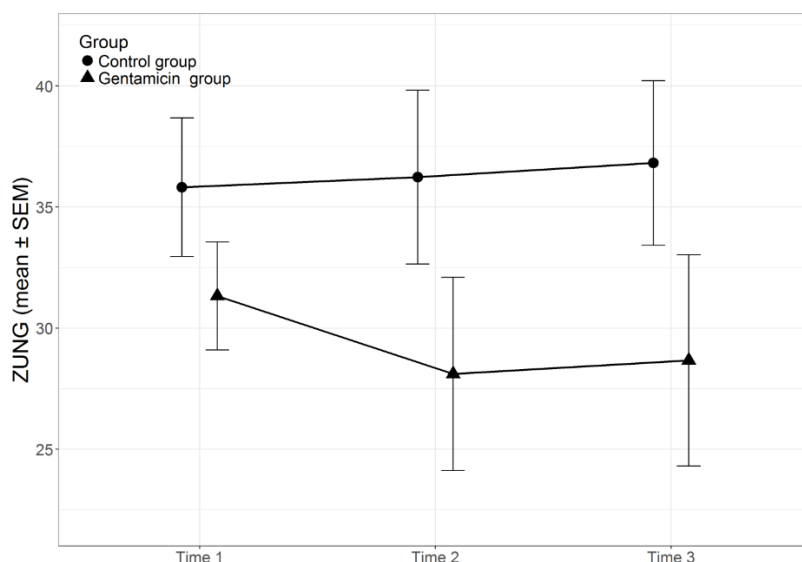
Graf 6: Pociťujete nejistotu/vadí Vám větší množství sluchových a zrakových vjemů (např. obchodní centrum, hospoda)?

V dotaznících zaměřených na posouzení psychického stavu byly u prehabituovaných pacientů pozorovány lepší výsledky. Ačkoliv výsledky nejsou signifikantní, je patrné, že kontrolní skupina vykazovala vyšší míru depresivity a úzkostnosti (graf 7).



Time 1: 3 months before surgery, time 2: 2 months before surgery, after pretreatment in the gentamicin group, time 3: 3 months after surgery ($p = 0.39$).

Graf 7: Výsledky GAD dotazníku



Time 1: 3 months before surgery, time 2: 2 months before surgery, after pretreatment in the gentamicin group, time 3: 3 months after surgery (p=0.65).

Graf 8: Výsledky Zungovy sebesuzovací škály deprese

Bylo prokázáno, že gentamicinem prehabituovaní pacienti jsou méně citliví k rychlým změnám polohy hlavy a těla, a také k optokinetické stimulaci. V prehabituované skupině pacientů byl pozorován výrazně vyšší gain optokinetického nystagmu při úhlové rychlosti 30, 40 a 50 stupňů za sekundu i přesto, že nebyl přítomen spontánní nystagmus (tab 6). Současné byly v dlouhodobém odstupu od operace (tři a více měsíců) pozorovány lepší výsledky subjektivní vizuální vertikály u prehabituovaných.

Tabulka 6: GAIN optokinetického nystagmu jednotlivých skupin před a po operaci vestibulárního schwannomu.

Side	Speed	Gentamicin group					Control group		
		Time I	Time II	Time III	Time IV		Time II	Time III	Time IV
		mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)		mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)
sin	10	0.63 (0.21)	0.64 (0.21)	0.56 (0.11)	0.56 (0.23)		0.33 (0.28)	0.75 (0.48)	0.64 (0.34)
	20	0.46 (0.20)	0.42 (0.17)	0.41 (0.16)	0.44 (0.22)		0.26 (0.15)	0.33 (0.30)	0.45 (0.25)
	30	0.33 (0.19)	0.44 (0.17)	0.26 (0.14)	0.32 (0.18)		0.18 (0.10)	0.27 (0.15)	0.34 (0.22)
	40	0.24 (0.18)	0.30 (0.07)	0.17 (0.13)	0.27 (0.18)		0.16 (0.20)	0.20 (0.19)	0.22 (0.16)
	50	0.15 (0.13)	0.19 (0.09)	0.07 (0.08)	0.20 (0.17)		0.04 (0.03)	0.13 (0.13)	0.15 (0.15)
	60	0.11 (0.11)	0.12 (0.14)	0.06 (0.06)	0.10 (0.11)		0.03 (0.03)	0.09 (0.08)	0.08 (0.09)
dx	10	0.43 (0.30)	0.60 (0.26)	0.55 (0.21)	0.84 (0.33)		0.48 (0.26)	0.57 (0.47)	0.62 (0.17)
	20	0.54 (0.23)	0.46 (0.14)	0.43 (0.12)	0.52 (0.20)		0.28 (0.18)	0.28 (0.12)	0.52 (0.27)
	30	0.39 (0.24)	0.35 (0.13)	0.34 (0.21)	0.34 (0.16)		0.17 (0.08)	0.18 (0.21)	0.30 (0.16)
	40	0.13 (0.14)	0.36 (0.14)	0.29 (0.19)	0.22 (0.11)		0.10 (0.08)	0.13 (0.14)	0.22 (0.12)
	50	0.16 (0.26)	0.25 (0.14)	0.08 (0.15)	0.20 (0.11)		0.02 (0.04)	0.03 (0.06)	0.10 (0.10)
	60	0.08 (0.17)	0.05 (0.09)	0.00 (0.00)	0.04 (0.08)		0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.01 (0.03)

Poznámka: SD – směrodatná odchylka; zvýrazněné hodnoty jsou signifikantně odlišné mezi gentamicinovou skupinou a kontrolní skupinou v rámci zobrazeného času s $p < 0.05$ (Mann-Whitney U test). Time I (2 měsíce před operací), time II (2 týdny před operací po aplikaci gentamicinu), time III (3 měsíce pooperačně) a time IV (12 měsíců po operaci).

U poslední skupiny pacientů byla objektivně pomocí vHIT testu pooperačně hodnocena reziduální vestibulární funkce. Výsledky byly porovnány s výsledkem kalorizace. Na základě předoperačních vyšetření byl zjištěn centrální vestibulární a mozečkový syndrom u 31 % pacientů, subjektivní nestabilita v 18 % případech, kompenzovaný vestibulární syndrom v 36 % a částečně kompenzovaný vestibulární syndrom v 15 % případů. Pooperačně byla u všech pacientů prokázána úplná kalorická areflexie. Výsledky head impulse testu byly heterogenní. U části pacientů byl pooperačně prokázán vysoký gain vHIT na operované straně. Gain na neoperované straně byl u této skupiny pacientů signifikantně vyšší ve srovnání s podskupinou pacientů s pooperačně nízkým gainem. Tento výsledek byl častěji pozorován u méně radikální exstirpace tumoru (near total resection) a u pacientů se zachovanou dolní větví vestibulárního nervu (tab 7, 8).

Tabulka 7: Gain (včetně směrodatné odchylky) HIT testu

Horizontal Canal Ipsilesional gain ± SD	Horizontal Canal Contralesional gain ± SD	Anterior Canal Ipsilesional gain ± SD	Posterior Canal Ipsilesional gain ± SD
0.45 ± 0.2	0.85 ± 0.17	0.37 ± 0.16	0.44 ± 0.14

Tabulka 8: Statistická analýza výsledků HIT testu

Compared groups	Means	t-test statistics	p value
Gain operated horizontal canal vs. control	0.45 1.1	18.96	< 0.0001
Gain non-operated horizontal canal vs. control	0.85 1.1	7.24	< 0.0001
Gain operated vs. non-operated horizontal canal	0.85 0.45	12.99	< 0.0001
Gain non-operated horizontal canal high vs. low gain subgroups	0.96 0.82	1.99	0.0544*
ANOVA analysis HIT gain operated side by factor “extent of surgery“	0.60 0.41	F = 5.53	0.0241
ANOVA analysis HIT gain operated side by factor “inferior nerve sparing”	0.62 0.39	F = 6.12	0.0197

ANOVA – multivariantní analýza

* statistická signifikance na úrovni 0.1

5. DISKUSE

Proces vestibulární kompenzace je složitý mnohastupňový proces, který lze ovlivnit na různých úrovních. Zahrnuje proces adaptace na náhlý výpadek funkce labyrintu, náhradu chybějícího senzorického vstupu, změny v posturální strategii pacienta, změnu chování. Vestibulární rehabilitace a prehabituace mají významný vliv na celkový výsledek kompenzace. Vestibulární rehabilitace se skládá ze specifických cvičení, které mají za cíl zlepšit restituci vestibulární funkce. Základní myšlenkou prehabituace je časové oddělení dvou traumat, tj. ztráty vestibulární funkce pomocí předoperačně intratympanálně podaného gentamicinu a vlastního chirurgického výkonu. Souběh těchto událostí může mít za následek zpomalení vestibulární kompenzace. Jejich separace naopak by měla vést k efektivnější adaptaci na výpadek vestibulární funkce. Kompenzace ztráty vestibulární funkce má být dosaženo ještě před samotným chirurgickým výkonem. Na základě této premisy lze předpokládat rozdílné výsledky v dotazníkové studii zaměřené na kvalitu života a subjektivní vnímání vertiga mezi skupinou pacientů s podaným gentamicinem a kontrolní skupinou (Lacour M. 2014, Magnusson M. 2007).

Ačkoliv nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ve výsledcích dotazníků zaměřených na hodnocení kvality života, bylo pozorováno statisticky významné zhoršení celkového skóre dotazníku DHI po podání gentamicinu ještě před chirurgickým výkonem. Tento výsledek jasně dokumentuje efektivitu terapie gentamicinem. Tento výsledek nebyl dále negativně ovlivněn vlastním chirurgickým výkonem. V kontrolní skupině došlo k dvojnásobnému zvýšení skóre až po chirurgickém výkonu. V dlouhodobém horizontu je patrné zmenšování rozdílů mezi skupinami. Výsledek DHI u prehabituovaných pacientů 3 měsíce po operaci je mírně vyšší, nejedná se však o statisticky významný rozdíl.

Úzkost, deprese a sociální vlivy patří mezi další faktory, které ovlivňují výslednou dosaženou úroveň kompenzace vestibulární funkce. V naší studii kontrolní skupina vnímala významnější sociální podporu od svého okolí. Lze předpokládat, že tento výsledek vznikl v důsledku významnějšího pooperačního handicapu a proto byla u těchto pacientů vyžadována větší podpora rodiny a ošetrovatelského personálu. Tento rozdíl se však neodrazil ve výsledném celkovém handicapu. Naopak celkové DHI skóre v kontrolní skupině je vyšší i přes větší sociální podporu (Han B.I. 2011).

Proces vestibulární kompenzace je aktivován postupnou ztrátou vestibulární funkce, ale motivace pacienta a dohled a přístup fyzioterapeuta jsou důležitým faktorem ovlivňujícím

celkový výsledek. V naší studii pacienti prováděli vestibulární cvičení dle instrukcí v příručce. Gentamicinem prehabituovaní pacienti byli signifikantně více odolní ke kombinovaným senzorickým podnětům, např. při expozici hluku a opticflow (třídimensionální optokinetické stimulaci). Ukazuje se, že adaptace na tyto změny je snížena u starší populace a u pacientů s rovnovážnými obtížemi. Vzhledem k tomu, že nebyl rozdíl v míře periferního vestibulárního deficitu mezi skupinami, je pravděpodobné, že za tuto odolnost k opticflow odpovídá zpracování ve vyšších vestibulárních centrech. Dalším možným vysvětlením je, že prehabituovaní pacienti si nevyvinou takovou míru vizuální dependence během procesu kompenzace vestibulární funkce. Důvodem toho může být, že ztráta vestibulární funkce je postupná, což vede k aktivaci kontralaterálních aferentních spojů.

Náhly výpadek vestibulární funkce vede k aktivaci centrálních kompenzačních mechanismů. Aktivace těchto center trvá zpravidla několik týdnů. Abnormality centrální okulomotoriky jsou pozorovány zejména u cerebelární dysfunkce (O'Connor K.W. 2008, Sundermier L. 1996). V naší studii mělo 62% pacientů abnormální nález při vyšetření okulomotoriky, jelikož se většinou jednalo o pacienty s většími tumory, (stadium 3 a 4 dle Koosse). Naším cílem bylo zjistit, zda předoperačně zjištěná patologie okulomotorických testů (plynulé sledovací pohyby, sakády, optokinetický nystagmus) je negativním prediktivním faktorem pro následnou vestibulární kompenzaci. Kompenzace byla hodnocena subjektivně pomocí dotazníků a také objektivně během klinického vyšetření (přítomnost nystagmu a abnormality subjektivní vizuální vertikály). V souladu s jinými studiemi nebyl nalezen signifikantní rozdíl u pacientů s předoperačně přítomnými příznaky centrálního vestibulárního syndromu (Thomeer H. 2015). Zároveň nebyly nalezeny rozdíly v subjektivním vnímání intenzity vertiga hodnoceného subjektivně pomocí dotazníku DHI. Naopak tíže symptomů korelovala s velikostí tumoru. U pacientů s kombinovaným vestibulárním syndromem byla pozorována signifikantně nižší intenzita vertiga ve srovnání se skupinou pacientů s čistě periferním vestibulárním syndromem nebo čistě centrálním vestibulárním syndromem. Tento fakt lze nejspíše vysvětlit tím, že u této skupiny pacientů byla intenzita rovnovážných obtíží vnímána jako nejvyšší a tím byli tito pacienti již předoperačně lépe adaptováni na tento handicap. Operace pak tedy dále významně neovlivnila intenzitu vnímání vertiga. Bylo zjištěno, že abnormální výsledky okulomotorických testů předoperačně nepredikují horší výsledky vestibulární kompenzace v odstupu 3 měsíců od operace. Nebyla nalezena

žádná korelace mezi intenzitou vertiga hodnocenou pomocí DHI a výsledky okulomotorických testů (plynulé sledovací pohyby, optokinetický test, sakády). Při bližší analýze výsledků elektronystagmografického vyšetření, nebyl pozorován rozdíl mezi jednotlivými skupinami (rozdělenými dle ENG nálezu: normální, periferní, kombinovaný, centrální vestibulární syndrom) z pohledu intenzity vertiga hodnoceného pomocí DHI dotazníku 3 měsíce po operaci. Dále ve skupině pacientů s vysokým skóre v DHI dotazníku nebyla pozorována akumulace centrálních abnormalit v objektivním vyšetření. Překvapivě byla nalezena pouze malá korelace mezi symptomy tradičně považovanými za důležité pro vestibulární kompenzaci a skutečným výsledkem u pacientů pozorovaným tři měsíce po operačním výkonu. Toto je v souladu s literaturou (Stipkovits E.M. 1999), abnormální nálezy v okulomotorice zjištěné při ENG jsou vysoce specifické a nekorelují s výslednou kompenzací. Vestibulární kompenzace je komplexní proces, který je založen na integraci všech vestibulárních vstupů. Centra řízení nejsou pouze vestibulární jádra a archicerebelum, významný vliv má i zadní insulární, horní temporální a parietální kůra. Přesné místo postižení centrálních struktur se liší mezi jednotlivými objemnými tumory, což může vysvětlit rozdílné nálezy u pacientů v této studii. Pro bližší specifikaci těchto nálezů a vysvětlení, proč u některých objemných tumorů jsou okulomotorické testy abnormální a u jiných ne, by bylo nutné detailnější zobrazení kmenových struktur jako flocculus, olivocerebelární trakt, dorsolaterální pontinní jádra a vermis (Berettini S. 1996). Podobné výsledky byly pozorovány ve studii zabývající se meningiomy cerebelopontinního úhlu, cerebelární symptomatika byla pozorována pouze v 32 % případů, v závislosti na konkrétních anatomických podmínkách (Voss N.F. 2000). Důležitým zjištěním je skutečnost, že rutinně prováděné okulomotorické testy mají malou prediktivní hodnotu pro celkový výsledek kompenzace vestibulární dysfunkce po operaci vestibulárního schwannomu. Je třeba hledat další faktory s vyšší prediktivní hodnotou. Na základě těchto výsledků lze předpokládat, že úroveň předoperačně dosažené vestibulární kompenzace je důležitým faktorem pro celkový výsledek. Pro bližší ozřejmění této problematiky by bylo vhodné doplnit detailnější vyšetření již předoperačně (vHIT, VEMP, rotatorické testy a stabilometrické vyšetření).

V třetí práci, jež navazuje na první práci věnující se chemické prehabituaci, jsme se zaměřili na odolnost pacientů k opticflow, což je typ třídímenzionální optokinetické stimulace, a na zhodnocení jejich psychického profilu. Dalšími faktory, které ovlivňují

proces kompenzace, jsou celkový zdravotní stav a specifické osobnostní znaky jednotlivých pacientů, zejména jejich psychický profil (sklon k úzkosti).

Cílem chemické prehabituace je dosáhnout kompenzace vestibulární dysfunkce před operací. Operace samotná je stresový podnět, navíc může vést k poškození vestibulárních center. Oddělení těchto dvou traumat je přínosné pro proces kompenzace a vede k jejímu zrychlení. Na základě toho lze předpokládat, že výsledky dotazníkových studií se budou lišit mezi pacienty prehabituovanými gentamicinem a kontrolní skupinou. To se projevilo v dotaznících hodnotících kvalitu života. Prehabituovaní pacienti vykazovali signifikantně lepší výsledky, jak v celkovém GBI skóre, tak i v obecném subskóre a fyzickém subskóre. Výsledky dotazníkové studie s DHI dotazníkem nebyly tak jednoznačné, rozdíly mezi skupinami nebyly signifikantní. Tento výsledek mohl být ovlivněn relativně malým počtem pacientů zařazených do studie. Dalším faktorem může být i to, že tento dotazník byl vyvinut pro vyšetření širokého spektra vestibulárních poruch a nemusí být ideálním typem pro posouzení této specifické diagnózy.

Psychické a sociální faktory ovlivňují výsledný pooperační handicap. Ačkoliv nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami pacientů v dotazníkové studii hodnotící psychické aspekty, úzkostnost a sklon k depresím, bylo zřejmé, že prehabituovaní pacienti vykazovali nižší skóre ve všech monitorovaných časech. Vypadá to, jako by byli přirozeně více odolní vůči úzkosti a depresi. V kontrolní skupině byla vnímána sociální podpora jako vyšší, to je zřejmě v důsledku většího pooperačního handicapu a potřeby vyšší podpory ze strany rodiny či pečovatelských lidí. Tento jev je izolován a neodráží se v dalších, dotazníky sledovaných částech skóre, naopak kontrolní skupina vykazovala vyšší handicap i přes subjektivně vnímanou vyšší podporu okolí.

Byly nalezeny signifikantní rozdíly ve specifických otázkách v dotazníku vyvinutém na našem pracovišti, zejména v těch otázkách, které se zaměřují na opticflow a rychlé rotační pohyby hlavy a těla. To je v souladu s naší tezí, že prehabituace má příznivý vliv na kompenzaci vestibulární funkce. Stejně jako v předcházející studii byla prokázána vyšší odolnost k opticflow.

Významné rozdíly v gainu optokinetického nystagmu mezi skupinami není úplně snadné vysvětlit. Základní gain OKN v kontrolní skupině je nižší než u prehabituovaných pacientů, u nichž zůstává vysoký i po aplikaci gentamicinu. Po neurektomii je v gentamicinové skupině patrný mírný pokles gainu OKN a vzestup v kontrolní skupině.

Tři měsíce po operaci se v gentamicinové skupině gain OKN vrací na výchozí úroveň a zůstává vysoký v kontrolní skupině. Předpokládali jsme asymetrii OKN po chemické labyrintektomii a neurektomii, která se bude normalizovat s postupující kompenzací. To však nebylo pozorováno. Nejzajímavější je fakt, že u kontrolní skupiny byl již předoperačně nízký gain OKN. Již v dřívější práci byla zjištěna vyšší odolnost prehabituovaných pacientů k opticflow a bylo pozorováno méně subjektivních obtíží. V této studii byla navíc zjištěna nižší míra úzkosti a deprese. Lze předpokládat, že psychologické faktory hrají důležitou roli v modulaci dynamiky optokinetické odpovědi. Anatomickým podkladem pro tyto změny jsou centrální spoje mezi vestibulárním a limbickým systémem a amygdalou (Balaban C.D. 1998). Gain optokinetického nystagmu stoupá s úzkostí. Abnormality plynulých sledovacích pohybů a optokinetické odpovědi jsou pozorovány u schizofrenie a deprese. Nízký gain optokinetického nystagmu bývá pozorován u pacientů s panickou poruchou a depresí. Tento fakt nás vedl k hypotéze, že nízký gain optokinetického nystagmu v kontrolní skupině je způsoben depresí a úzkostí jako takovou. Ve skutečnosti prehabituovaní pacienti vykazovali nižší míru psychického dyskomfortu a celkově nižší handicap. Tyto výsledky ukazují na důležitost psychologických faktorů pro celkovou kompenzaci (Monzani D. 2004, Naranjo F.N. 2017). Prehabituace gentamicinem mění očekávání pacienta již předoperačně a tím snižuje míru úzkosti v pooperačním období.

V poslední studii byla hodnocena vestibulární funkce pooperačně pomocí vHIT a pomocí kalorizace. Nejzajímavějším výsledkem byla skupina s vysokým gain HIT na operované straně. Pacienti, u kterých byl pozorován vyšší gain měli méně radikální výkon a nebo inkompletní vestibulární neurektomii. Další faktory jako velikost tumoru, grade neměly vliv na pooperační vestibulární reaktivitu. Předpokládáme, že v této skupině pacientů byla částečně zachována vlákna vestibulárního nervu. Tento závěr je podpořen předpokladem, že gain HIT na neoperované straně je signifikantně vyšší než u skupiny s nízkým gainem. To může být vysvětleno aktivitou produkovanou z operované strany, která přispívá vestibulookulárnímu reflexu ke straně stimulované. To by bylo možné pouze v případě částečného zachování nervu na operované straně. V případě úplné ztráty vestibulární funkce je vestibulookulární reflex k neoperované straně řízen pouze stejnostrannou excitační odpovědí a chybějící inhibiční odpověď nemůže snížit HIT gain. Ve studii prováděné Halmagyim (Halmagyi et al. 1990) byly gainy na operované straně konstantně nižší než v naší studii. Ostatní nálezy byly obdobné, nebyla žádná tendence

k úpravě stavu v průběhu času, byl signifikantní rozdíl mezi operovanou a neoperovanou stranou. V souladu s našimi výsledky bylo prokázáno, že v případě parciální neurektomie je reaktivita kanálků méně postižena než u kompletní neurektomie. Vzhledem ke komplikovaným anatomickým poměrům ve vnitřním zvukovodu není vždy možné zachovat všechny přítomné nervové struktury, či zachovat sluch. Jiné studie korelovaly výsledky HIT testů s MRI s vysokým rozlišením. To jasně prokázalo zachování části vestibulárního nervu po proběhlé vestibulární neurektomii u pacientů s farmakorezistentní Menierovou chorobou. Jelikož dolní větev vestibulárního nervu leží v těsné blízkosti kochleárního nervu, mohou být pak oba nervy zachovány v důsledku snahy o zachování sluchu.

V nedávné studii bylo provedeno vyšetření vHIT u pěti pacientů po operaci vestibulárního schwannomu z retrosigmoidního subokcipitálního přístupu pět po sobě jdoucích pooperačních dní a pak 30. pooperační den. Hlavním výsledkem je signifikantní pokles HIT gainu na operované i kontralaterální straně. Byla pozorována rychlá úprava k normálním hodnotám na kontralaterální straně již třetí pooperační den a pouze mírné zlepšení na operované straně 30. pooperační den. Průměrný ipsilaterální horizontální gain byl 0.27 (Mantokoudis G. 2014). Podobně nízké gainy byly zjištěny v naší studii u části pacientů s kompletní neurektomií a u pokročilých tumorů.

Oční odpověď na rychlé rotační pohyby hlavy (head impulsy) nevyhasíná ani při úplné ztrátě funkce labyrintu. Tento fakt je dlouho znám ze zvířecích i humánních studií (Halmagyi G.M. 1990, Weber K.P. 2009, Sadeghi S.G. 2006). Děje se tak v důsledku faktu, že head impulse stimul působí vždy simultánně na oba labyrinty. Jeden labyrint je excitován a druhý inhibován. Podle Evaldova druhého zákona je odpověď asymetrická s omezeným rozsahem na inhibované straně. Příspěvek inhibice je odhadován na 10 až 20%. Dále technické artefakty vznikající nesprávným podnětem mohou být zdrojem chyb. I malé odchylky od vertikální osy vedou k lineární akceleraci, jež může narušit průběh vestibulookulárního reflexu. Translační pohyb v ose rotace vede ke stimulaci otolitů a tím k ovlivnění výsledku vyšetření. Video HIT se na základě našich výsledků jeví jako vhodné vyšetření pro stanovení reziduální vestibulární funkce a jeho výsledek je pro klinickou praxi přínosnější než kalorizační vyšetření.

6. ZÁVĚR

1. Jaký je vliv chemické prehabituace gentamicinem na pooperační vestibulární kompenzaci u pacientů po operaci pro vestibulární schwannom?

Vestibulární kompenzace se na základě naší studie nejeví být jednoznačně ovlivněna předoperačně navozenou jednostrannou vestibulární ablací pomocí intratympanálně podaného gentamicinu v kombinaci s vestibulární rehabilitací. Prehabituovaní pacienti jsou však signifikantně více odolní vůči multisenzorické stimulaci, zejména vůči tak zvané opticflow stimulaci.

2. Jak ovlivňuje pooperační vestibulární kompenzaci předoperačně zjištěná porucha centrální okulomotoriky?

Předoperačně zjištěná porucha centrální okulomotoriky diagnostikovaná pomocí rutinní elektronystagmografie neovlivňuje úroveň výsledné vestibulární kompenzace u pacientů po operaci vestibulárního schwannomu.

3. Je rozdíl v citlivosti na optokinetickou stimulaci mezi prehabituovanými a neprehabituovanými pacienty po operaci pro vestibulární schwannom a ovlivňuje tento výsledek psychický profil pacienta (úzkostnost, depresivní ladění)?

U prehabituovaných pacientů byla opakovaně prokázána větší odolnost vůči multisenzorické stimulaci. Dále byly ve skupině prehabituovaných pacientů předoperačně zjištěny vyšší hodnoty gainu optokinetického nystagmu ve srovnání s kontrolní skupinou. Dále byla v prehabituované skupině zjištěna nižší míra úzkostnosti a deprese. Zdá se, že psychologické faktory hrají důležitou roli v centrálních kompenzačních mechanismech. Lze předpokládat, že nízký gain optokinetického nystagmu je projevem deprese a úzkosti jako takové. Prehabituace gentamicinem mění očekávání pacienta již předoperačně a tím snižuje míru úzkosti v pooperačním období.

4. Lze video HIT test použít k vyšetření funkce labyrintu pooperačně a eventuálně jej nahradit za kalorizaci?

Bitermální kalorizace není dostatečně citlivou metodou k vyšetření reziduální vestibulární funkce po vestibulární neurektomii. Naopak video head impulse test se jeví jako vhodné a pacientem i subjektivně lépe snášené vyšetření. Nicméně je nutné konstatovat, že obě tato vyšetření se liší stimulační frekvencí, při níž je stimulován labyrint. Při kalorizaci je labyrint stimulován podnětem s nízkou frekvencí 0,003Hz, naopak při vHIT je stimulační frekvence vyšší, v řádu

5 - 20 Hz, což odpovídá úhlové rychlosti až 4000°/s (Halmagyi G.M. 2017). Tyto rotační pohyby hlavou odpovídají více přirozeným pohybům pacienta při běžných činnostech. I při nevýbavné odpovědi vHIT, může být reziduální reaktivita labyrintu zachována. Proto při absentní vHIT odpovědi, by měla být doplněna kalorizační zkouška k potvrzení úplné areflexie.

7. BIBLIOGRAFICKÉ CITACE

Allum J.H., Honegger F., Acuna H. (1995) Differential control of leg and trunk muscle activity by vestibulo-spinal and proprioceptive signals during human balance corrections. *Acta otolaryngologica* 115:124-129.

Archana R.J.V., Kumar S.S., Soumaya M. et al (2017) Understanding the links between vestibular and limbic systems regulating emotions. *J Nat Sci Biol Med*, 8 (1): 11-15.

Balaban C.D., Tahyer J.F. (1998) Neurological bases for balance-anxiety links. *J Vest Res* 8: 7-16.

Balatková Z., Černý R., Fík Z. et al. (2018) Faktory ovlivňující vestibulární kompenzaci u pacientů po operaci vestibulárního schwannomu. *Otorinolaryng. a Foniatick.* 67(4): 91–94.

Baloh R.W., Corona S., Jacobson K.M. et al. (1998) A prospective study of posturography in normal older people. *J Am Geriatr Soc* 46(4):438-43.

Berrettini S., Ravecca F., Sellari-Franceschini S. et al. (1996) Acoustic neuroma: correlations between morphology and otoneurological manifestations. *Journal of the Neurological Sciences* 144: 24–33.

Betka J., Zvěřina E., Lisý J. et al. (2008) Vestibulární schwannom. *Otorinolaryngologie a Foniatrie*, 2008, 57:221–225.

Brandt T, Dieterich M. (1999) The vestibular cortex - its locations, functions, and disorders. *Otolith Function in Spatial Orientation and Movement*, 871:293-312.

Čada Z., Černý R., Čákrť O. et al. *Závratě*. Havlíčkův Brod, Tobiáš 2017, ISBN 978-80-7311-165-6.

Čada Z., Balatková Z., Čákrť O. et al. (2018) Predictors of central vestibular compensation in patients after surgery for vestibular schwannomas. *Acta otorhinolaryngologica italica*. 38:1-8.

Čada Z., Balatková Z., Chovanec M. et al. (2016) Vertigo Perception and Quality of Life in Patients after Surgical Treatment of Vestibular Schwannoma with Pretreatment Prehabilitation by Chemical Vestibular Ablation. *Biomed research international*. Article Number: 6767216. 6pp.

- Čakrt O., Chovanec M., Funda T. et al. (2010) Exercise with visual feedback improves postural stability after vestibular schwannoma surgery. *Eur Arch Otorhinolaryng* 267: 1355–1360.
- Čakrt O., Truc M., Kolář P. et al. (2007) Vestibulární rehabilitace - principy rehabilitace pacientů s poruchou vestibulárního systému. *Neurologie Pro Praxi* 8: 354–356.
- Cohen H.S., Kimball K.T. and Jenkins H.A. (2002) Factors affecting recovery after acoustic neuroma resection. *Acta Oto-Laryngologica* 122: 841–850.
- Cullen K.E., Minor L.B., Beraneck M. et al. (2009) Neural substrates underlying vestibular compensation: contribution of peripheral versus central processing. *J Vestib Res* 19: 171–182.
- Furman J.M., Balaban C.D., Pollack I.F. (1997) Vestibular compensation in a patient with a cerebellar infarction. *Neurology* 48: 916–920.
- Halmagyi G.M., Curthoys I.S., Cremer P.D. et al. (1990) The human horizontal vestibulo-ocular reflex in response to high-acceleration stimulation before and after unilateral vestibular neurectomy. *Exp Brain Res* 81: 479–490.
- Han B.I., Song H.S., Kim J.S. (2011) Vestibular rehabilitation therapy: review of indications, mechanisms, and key exercises. *J Clin Neurol* 7: 184–196.
- Herdman S.J., Clendaniel R.A., Mattox D.E. et al. (1995) Vestibular adaptation exercises and recovery: acute stage after acoustic neuroma resection. *Otolaryngology - Head And Neck Surgery* 113:77–87.
- Chia H. S., Gamst A. C., Anderson J. P. et al. (2004) Intratympanic gentamicin therapy for Ménière's disease: A meta-analysis. *Otology & Neurotology* 25: 544-552.
- Jacobson G.P., Newman C.W., Kartush J.M. *Handbook of Balance Function Testing*. San Diego, London: Singular, 1997, ISBN: 978-1565939073.
- Jacobson G.P., Newman C.W. (1990) The development of the Dizziness Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116: 424–427.
- Jirenhed D.A., Bengtsson F., Hesslow, G. (2007) Acquisition, extinction, and reacquisition of a cerebellar cortical memory trace. *The journal of neuroscience* 27(10): 2493-2502.

- Koos W.T., Spetzler R.F., Böck F.W. et al. (1976) Microsurgery of cerebellopontine angle tumors. In: Clinical microneurosurgery. Stuttgart, 1976: 91–112.
- Lacour M., Bernard-Demanze L. (2014) Interaction between Vestibular Compensation Mechanisms and Vestibular Rehabilitation Therapy: 10 Recommendations for Optimal Functional Recovery. *Front Neur* 5: 285.
- Lopez C., Blanke O. (2011) The thalamocortical vestibular system in animals and humans. *Brain Research Reviews* 67:119-146.
- Magnusson M., Kahlon B., Karlberg M. et al. (2007) Preoperative vestibular ablation with gentamicin and vestibular 'prehab' enhance postoperative recovery after surgery for pontine angle tumours - first report. *Acta Oto-Laryngologica* 127:1236–1240.
- Magnusson M., Kahlon B., Karlberg M. et al. (2009) Vestibular "PREHAB". *Annals of the New York Academy of Sciences* 1164:257-262.
- Mantokoudis G., Schubert M.C., Tehrani A.S.S. et al. (2014) Early adaptation and compensation of clinical vestibular responses after unilateral vestibular deafferentation surgery. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*, 2014, 35:148–154.
- Monzani D., Marchioni D., Bonetti S. et al. (2004) Anxiety affects vestibulospinal function of labyrinthine-defective patients during horizontal optokinetic stimulation. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 24:117–124.
- Naranjo E.N., Cleworth T.W., Allum J.H.J. et al. (2017) Threat effects on human oculomotor function. *Neuroscience* 359: 289-298.
- Neuhauser H. K. (2007) Epidemiology of vertigo. *Current opinion in neurology* 20:40-46.
- O'Connor K.W., Loughlin P.J., Redfern M.S. et al. (2008) Postural adaptations to repeated optic flow stimulation in older adults. *Gait Posture* 28: 385–391.
- Papathanasiou E.S., Murofushi T., Faith W.A. et al. (2014) International guidelines for clinical application of cervical vestibular evoked myogenic potentials: An expert consensus report. *Clinical Neurophysiology* 125: 658-666.

- Parietti-Winkler C., Lion A., Frère J. et al. (2016) Prediction of balance compensation after vestibular schwannoma surgery. *Neurorehabilitation and neural repair*, vol. 30: 395-401.
- Robinson K., Gatehouse S., Browning G.G. (1996) Measuring patient benefit from otorhinolaryngological surgery and therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 80:415–422.
- Rosahl S., Bohr C., Lell M. et al. (2017) Diagnosis and Management of Vestibular Schwannomas - An Interdisciplinary Challenge. *Laryngorhinootologie* 96: 152-182.
- Sadeghi S.G., Minor L.B., Cullen K.E. (2006) Dynamics of the horizontal vestibuloocular reflex after unilateral labyrinthectomy: response to high frequency, high acceleration, and high velocity rotations. *Exp Brain Res.* 175(3):471–484.
- Stipkovits E.M., Van Dijk J.E., Graamans K. (1999) Electronystagmographic changes in patients with unilateral vestibular schwannomas in relation to tumor progression and central compensation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 256: 173–176.
- Sundermier L., Woollacott M.H., Jensen J.L. et al. (1996) Postural sensitivity to visual flow in aging adults with and without balance problems. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 51:45–52.
- Thomeer H., Bonnard D., Franco-Vidal V. et al. (2015) Prognostic factors of balance quality after transpetrosal vestibular schwannoma microsurgery: An instrumentally and DHI-based prospective cohort study of 48 patients. *Otology & neurotology* 36: 886-891.
- Tjernström F., Fransson P.A., Kahlon B. et al. (2009) Vestibular prehab and gentamicin before schwannoma surgery may improve long-term postural function. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 80:1254–1260.
- Voss N.F., Vrionis F.D., Heilman C.B. et al. (2000) Meningiomas of the cerebellopontine angle. *Surg Neurol* 53:439–446.
- Weber K.P., MacDougall H.G., Halmagyi G.M. et al. (2009) Impulsive Testing of Semicircular-Canal Function Using Video-oculography. *Ann N Y Acad Sci* 1164(Basic and Clinical Aspects of Vertigo and Dizziness):486–491.
- Woollacott M.H., Shumway-Cook A., Nashner L.M. et al. (1986) Aging posture control: Changes in sensory organization and muscular coordination. *International Journal of Aging and Human Development* 23:97-114

8. PŘÍLOHA 1

Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

S IF:

Čada Z., **Balatková Z.**, Chovanec M. et al.: Vertigo Perception and Quality of Life in Patients after Surgical Treatment of Vestibular Schwannoma with Pretreatment Prehabitation by Chemical Vestibular Ablation. Biomed research international. pp 7. Article Number: 6767216. 2016. (IF 2015: 2.476)

Čada Z., **Balatková Z.**, Čákrť O. et al.: Predictors of central vestibular compensation in patients after surgery for vestibular schwannomas. Acta otorhinolaryngologica italica. 2018;38:1-8; doi: 10.14639/0392-100X-1963 (IF 2017: 1.196)

Dedikace prvoautorství je v článku uvedena následujícím odkazem: „* These authors contributed equally to this work.”

Bez IF:

Balatková Z., Černý R., Fik Z., Hrubá S., Čákrť O., Zvěřina E., Betka J., Plzák J., Čada Z.: Faktory ovlivňující vestibulární kompenzaci u pacientů po operaci vestibulárního schwannomu. Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/, 67, 2018, c. 4, s. 91–94.

Publikace in extenso, které nejsou podkladem disertace
S IF:

Čada Z., Hrubá S., Jeřábek J., Černý R., Kluh J., **Balatková Z.**, Plzák J.: Periferní paréza lícního nervu vázaná na cestování letadlem. *Cesk Slov Neurol N* 2017; 80/ 113(5): 1– 2. (IF 2017: 0.508)

Bez IF:

Balatková Z., Plzák J., Astl J., Kodet R., Betka J.: Sarkoidóza sdružená s papilárním karcinomem štítné žlázy a adenomem přístítného tělíska. *Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/*, 57, 2008, No. 4, pp. 234-237.

Kuchynková Z., Pácová H. **Balatková Z.**: Beta defensiny 2 a 3 ve sliznici nosních polypů u nemocných s chronickou rinosinuitidou s nosními polypy a s kultivačním nálezem – *Staphylococcus aureus* na nosní sliznici. *Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/*, 57, 2008, No. 2, pp. 74-78.

Balatková Z., Plzák J., Astl J., Laštůvka P., Betka J.: Radiofrekvenční chirurgie tonzil. *Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/*, 58, 2009, No. 4, pp. 228-231.

Vodička J., Menšíková A., **Balatková Z.**, Shejbalová H., Racková R., Matoušek P., Straková K., Pellant A., Chrobok V. : Fyziologické hodnoty čichových testů v české populaci. *Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/*, 60, 2011, No. 3, pp. 119-124.

Kastner J., Kuchař M., Záborský M., **Balatková Z.**, Hroboňová J., Plzák J., Lisý J., Betka J.: Chronická hypertrofická rinitida rezistentní na konzervativní terapii – porovnání různých chirurgických technik mukotomie/turbinoplastiky (včetně ekonomické analýzy). *Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/*, 61, 2012, No. 3, pp. 162-171

Balatková Z., Vokurka J., Plzák J. Betka J.: Léčba invertovaného papilomu. *Endoskopie č. 1*, 2012.

Monografie:

Balatková Z. Rinosinusitidy. V ORL pro všeobecné praktické lékaře, Praha : RAABE, 2011, Kapitola 1, str.: 4.-9., ISBN 978-80-86307-90-9.

Balatková, Z., Čada, Z.: Chemická labyrintektomie. V *Závratě*. Havlíčkův Brod, Tobiáš 2017, s. 423., ISBN 978-80-7311-165-6.

9. PŘÍLOHA 2 - POUŽITÉ DOTAZNÍKY

Dotazník pro pacienty s vestibulárním schwanomem.

Dotazník se vyplňuje při vstupním vyšetření, před operací, před propuštěním, při první kontrole po operaci a při poslední kontrole na OTN ambulanci. Prosím, podtrhněte stav, kdy dotazník vyplňujete. Do poznámky (u každé otázky) můžete dopsat svoje specifické obtíže týkající se popisované situace.

- a) *před operací*
- b) *před propuštěním*
- c) *při první kontrole po operaci*
- d) *při poslední kontrole na OTN ambulanci*

Jméno:

Datum vyplnění:

- 1. Pociťujete nejistotu/vadí Vám rychlejší rotační pohyb (např. Otočení ze strany na stranu při přechodu silnice)?**

Vždy	Často	Někdy	Nikdy
4	3	2	1

Poznámka:

- 2. Pociťujete nejistotu/vadí Vám chůze po nerovném povrchu (např. Chůze do schodů/chůze v sněhu)?**

Vždy	Často	Někdy	Nikdy
4	3	2	1

Poznámka:

- 3. Pociťujete nejistotu/vadí Vám rychlejší změna polohy (např. Ulehání na lůžko/vstávání/předklon)?**

Vždy	Často	Někdy	Nikdy
4	3	2	1

Poznámka:

4. Pociťujete nejistotu/vadí Vám chůze ve tmě/šeru?

Vždy	Často	Někdy	Nikdy
------	-------	-------	-------

4	3	2	1
---	---	---	---

Poznámka:

5. Pociťujete nejistotu/vadí Vám čtení za jízdy (schopnost udržet pohled při chůzi)?

Vždy	Často	Někdy	Nikdy
------	-------	-------	-------

4	3	2	1
---	---	---	---

Poznámka:

6. Pociťuje nejistotu/vadí Vám nakupování v supermarketu (rychlé změny produktů v regálech)?

Vždy	Často	Někdy	Nikdy
------	-------	-------	-------

4	3	2	1
---	---	---	---

Poznámka:

7. Pociťujete nejistotu/vadí Vám větší množství sluchových a zrakových vjemů (např. obchodní centrum, hospoda)?

Vždy	Často	Někdy	Nikdy
------	-------	-------	-------

4	3	2	1
---	---	---	---

Poznámka:

8. Pociťujete nejistotu/vadí Vám delší čtení?

Vždy	Často	Někdy	Nikdy
------	-------	-------	-------

4	3	2	1
---	---	---	---

Poznámka:

9. Pociťujete nejistotu/vadí Vám další sledování televize?

Vždy	Často	Někdy	Nikdy
------	-------	-------	-------

4	3	2	1
---	---	---	---

Poznámka:

Určete kolik záchvatů závratí (rotace, tah do strany, pocit plavání, náhlá nejistota) bylo 6 měsíců před operací.....

Určete kolik záchvatů závratí (rotace, tah do strany, pocit plavání, náhlá nejistota) bylo 24 měsíců po operaci.....

GBI dotazník

1. Ovlivnil výsledek operace věci, které běžně děláte?

Výrazně horší	Spíše horší	Beze změn	Spíše lepší	Výrazně lepší
1	2	3	4	5

2. Změnil výsledek operace Váš život k lepšímu nebo horšímu?

Výrazně lepší	Spíše lepší	Beze změn	Spíše horší	Výrazně horší
5	4	3	2	1

3. Díváte se na budoucnost po operaci více nebo méně optimisticky?

Výrazně méně optimisticky	Spíš optimisticky	Beze změn	Méně optimisticky	Mnohem optimisticky
5	4	3	2	1

4. Cítíte po operaci ve společnosti rozpaky více nebo méně?

Výrazně větší rozpaky	Spíše rozpaky	Beze změn	Menší rozpaky	Výrazně rozpaky
1	2	3	4	5

5. Cítíte po operaci pokles nebo nárůst sebevědomí?

Výrazně více sebevědomý	Více sebevědomý	Beze změn	Méně sebevědomí	Výrazně méně sebevědomý
5	4	3	2	1

6. Je pro Vás po operaci jednodušší nebo složitější trávit čas ve společnosti?

Mnohem jednodušší 5	Spíše jednodušší 4	Beze změn 3	Spíše složitější 2	Mnohem složitější 1
---------------------------	--------------------------	-------------------	--------------------------	---------------------------

7. Cítíte po operaci větší nebo menší podporu přátel?

Mnohem větší podporu 5	Větší podporu 4	Beze změn 3	Menší podporu 2	Mnohem podporu 1
------------------------------	-----------------------	-------------------	-----------------------	------------------------

8. Navštěvujete svého všeobecného lékaře po operaci více nebo méně?

Mnohem častěji 1	Častěji 2	Beze změn 3	Méně často 4	Zřídka 5
------------------------	--------------	-------------------	--------------------	-------------

9. Cítíte po operaci větší nebo menší šanci na trhu práce?

Mnohem větší šanci 5	Větší šanci 4	Beze změn 3	Menší šanci 2	Mnohem šanci 1
----------------------------	---------------------	-------------------	---------------------	----------------------

10. Cítíte se po operaci více nebo méně sebejistě?

Mnohem sebejistěji 1	Sebejistě 2	Beze změn 3	Spíše nejistě 4	Mnohem nejistě 5
----------------------------	----------------	-------------------	-----------------------	------------------------

11. Máte pocit, že po operaci na Vás záleží více nebo méně lidem?

Mnohem více lidem 5	Více lidem 4	Beze změn 3	Méně lidem 2	Mnohem méně lidem 1
---------------------------	--------------------	-------------------	--------------------	---------------------------

12. Po operaci se zvýšil nebo snížil počet infekcí?

Mnohem častěji 1	Častěji 2	Beze změn 3	Méně často 4	Zřídka 5
------------------------	--------------	-------------------	--------------------	-------------

13. Berete po operaci více nebo méně léků?

Mnohem více léků 1	Více léků 2	Beze změn 3	Méně léků 4	Mnohem méně léků 5
--------------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-----------------------------

14. Vážíte si sám sebe po operaci více nebo méně?

Mnohem více 5	Více 4	Beze změn 3	Méně 2	Mnohem méně 1
---------------------	-----------	-------------------	-----------	---------------------

15. Po operaci Vás podporuje rodina více nebo méně?

Mnohem více podporuje 5	Více podporuje 4	Beze změn 3	Méně podporuje 2	Mnohem méně podporuje 1
-------------------------------	------------------------	-------------------	------------------------	----------------------------------

16. Cítíte se po operaci více nebo méně nepříjemně kvůli vašim zdravotním obtížím?					
méně	Mnohem více	Více	Beze	Méně	Mnohem
	nepříjemně	nepříjemně	změn	nepříjemně	nepříjemně
	1	2	3	4	5

17. Počet společenských událostí kterých se účastníte se po operaci zvýšil nebo snížil?					
Výrazně zvýšil	Zvýšil	Beze změn	Snížil	Výrazně snížil	
5	4	3	2	1	

18. Máte pocit, že se po operaci vyhýbáte/omezujete společenským událostem?					
Více se vyhýbám	Spíše se vyhýbám	Beze změn	Spíše se nevyhýbám	Více se nevyhýbám	
1	2	3	4	5	

GHSI dotazník

1. Jak často Váš zdravotní stav ovlivňuje věci, které běžně děláte?

- 1. stále
- 2. přibližně ½ času
- 3. ojediněle
- 4. vzácně
- 5. nikdy

2. Jak Vaše onemocnění ovlivňuje kvalitu života?

- 5. vůbec
- 4. velmi málo
- 3. málo
- 4. docela ano
- 5. velmi

3. Které z následujících vyjádření nejlépe popisuje Váš pohled na budoucnost ?

- 1. optimistický
- 2. málo optimistický
- 3. bez názoru
- 4. spíše pesimistický
- 5. pesimistický

4. Jak často Vás zdravotní stav uvádí do rozpaků ve společnosti?

- 1. stále
- 2. přibližně ½ času
- 3. ojediněle
- 4. vzácně

5. nikdy

5. Je Vaše sebevědomí narušeno zdravotním stavem?

5. vůbec

4. velmi málo

3. málo

4. docela ano

5. velmi

6. Jak často Váš zdravotní stav ovlivňuje jednání ve společnosti?

5. nikdy

4. vzácně

3. ojediněle

2. přibližně ½ času

1. stále

7. Jak velkou podporu máte od svých přátel?

5. velkou

4. dobrou

3. docela dobrou

2. skoro žádnou

1. malou

8. Jak často navštěvujete svého obvodního lékaře?

1. > 7x/rok

2. 5-6x/ rok

3. 3-4x/rok

4. 1-2x/rok

5. nikdy

9. Ovlivňuje Váš zdravotní stav sebejistotu při hledání zaměstnání?

5. nikdy

4. vzácně

3. ojediněle

2. přibližně ½ času

1. stále

10. Jak často býváte rozpačitý z důvodu Vašeho zdravotního stavu?

1. stále

2. přibližně ½ času

3. ojediněle

4. vzácně

5. nikdy

11. Kolik lidí musí o Vás pečovat z důvodu Vašeho zdravotního stavu?

5. >6 lidí

4. 5-6 lidí

3. 3-4 lidí

2. 1-2 lidí

1. žádný

12. Jste náchylný k viróze?

1. ano

2. spíše ano

3. asi ano

4. spíše ne

5. ne

13. Jak často užíváte léky z různých důvodů?

- 1. stále
- 2. přibližně ½ času
- 3. ojediněle
- 4. vzácně
- 5. nikdy

14. Máte pochybnosti sami o sobě z důvodů Vašich zdravotních problémů?

- 5. nikdy
- 4. skoro nikdy
- 3. někdy
- 2. často
- 1. stále

15. Jakou máte podporu rodiny?

- 5. výbornou
- 4. velmi dobrou
- 3. dobrou
- 2. slabou
- 1. žádnou

16. Jak často se dostanete do obtížné situace z důvodu Vašeho zdravotního problému?

- 1. denně
- 2. 1-2x/týden
- 3. 1-2x/měsíc
- 4. méně než 6x/rok
- 5. nikdy

17. Jak často se zúčastňujete společenských akcí?

- 5. více než 3x/den
- 4. 1-2x/den
- 3. 1-2x/týden
- 2. 1-2x/měsíc
- 1. méně než 3x/měsíc

18. Jak často se cítíte izolovaný od společenských aktivit?

- 1. stále
- 2. přibližně ½ času
- 3. ojediněle
- 4. vzácně
- 5. nikdy

DHI dotazník

<i>Cílem dotazníku je identifikovat obtíže, se kterými můžete mít zkušenost vzhledem k závratím nebo poruše rovnováhy. Prosíme vyznačte svou odpověď křížkem do kolonky „ano“, „ne“ nebo „někdy“ u každé otázky. Otázky nevynechávejte.</i>		ANO	NĚKDY	NE
1	Zhoršuje se závrat' při pohledu nahoru?			
2	Cítíte se kvůli svému problému frustrován?			
3	Musel jste pro nemoc omezit cestování?			
4	Zhoršuje vaše obtíže nakupování v supermarketu?			
5	Máte potíže při uléhání nebo vstávání z postele?			
6	Omezuje váš problém účast na společenských aktivitách, jako např.: večere v restauraci, kino, tanec nebo zábava?			
7	Máte kvůli závratí potíže se čtením?			
8	Zhoršují váš problém náročnější aktivity jako sport, tanec, domácí práce (zametání nebo uklízení nádobí?)			
9	Máte kvůli vašemu problému strach jít ven z domu bez doprovodu další osoby?			
10	Přivedl vás někdy váš problém do rozpaků před jinými lidmi?			
11	Zhoršuje rychlý pohyb hlavou vaše obtíže?			
12	Vyhýbáte se výškám kvůli závratí?			

13	Máte potíže při přetáčení těla v posteli?			
14	Je pro vás náročné dělat těžké domácí práce nebo práci na zahradě?			
15	Máte strach, že si kvůli vašemu problému mohou lidé myslet, že jste opilý/intoxikován?			
16	Je pro vás obtížné jít sám bez doprovodu na procházku?			
17	Je pro vás obtížné jít sám bez doprovodu po chodníku?			
18	Je pro vás těžké se kvůli závratí koncentrovat?			
19	Je pro vás obtížné pohybovat se ve tmě po bytě?			
20	Máte kvůli svým potížím obavu zůstat sám doma?			
21	Cítíte se handicapován kvůli vašemu problému?			
22	Je ve vašich vztazích s členy rodiny a přáteli napětí kvůli závratí?			
23	Jste depresivní?			
24	Ovlivňují závratě/porucha rovnováhy vaši práci nebo domácí povinnosti?			
25	Zhoršuje se závratě/rovnováha při předklonu nebo záklonu?			

10. PŘÍLOHA 3 - PUBLIKACE

Clinical Study

Vertigo Perception and Quality of Life in Patients after Surgical Treatment of Vestibular Schwannoma with Pretreatment Prehabilitation by Chemical Vestibular Ablation

Zdeněk Čada,¹ Zuzana Balatková,¹ Martin Chovanec,² Ondřej Čákr,³
Silvie Hrubá,¹ Jaroslav Jeřábek,⁴ Eduard Zvěřina,¹ Oliver Profant,¹ Zdeněk Fík,¹
Martin Komarc,⁵ Jan Betka,¹ Jan Kluch,¹ and Rudolf Černý⁴

¹Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, 1st Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Postgraduate Medical School, Prague, Czech Republic

²Department of Otorhinolaryngology, 3rd Faculty of Medicine, University Hospital Kralovské Vinohrady, Charles University, Prague, Czech Republic

³Department of Rehabilitation and Sports Medicine, 2nd Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Postgraduate Medical School, Prague, Czech Republic

⁴Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Postgraduate Medical School, Prague, Czech Republic

⁵Department of Anthropometrics and Methodology, Faculty of Physical Education and Sport, Charles University, Prague, Czech Republic

Correspondence should be addressed to Zdeněk Čada; zdenek.cada@fnmotol.cz

Received 2 August 2016; Accepted 18 September 2016

Academic Editor: Peter S. Roland

Copyright © 2016 Zdeněk Čada et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Surgical removal of vestibular schwannoma causes acute vestibular symptoms, including postoperative vertigo and oscillopsia due to nystagmus. In general, the dominant symptom postoperatively is vertigo. Preoperative chemical vestibular ablation can reduce vestibular symptoms postoperatively. We used 1.0 mL of 40 mg/mL nonbuffered gentamicin in three intratympanic installations over 2 days, 2 months preoperatively in 10 patients. Reduction of vestibular function was measured by the head impulse test and the caloric test. Reduction of vestibular function was found in all gentamicin patient groups. After gentamicin vestibular ablation, patients underwent home vestibular exercising for two months. The control group consisted of 10 patients who underwent only home vestibular training two months preoperatively. Postoperative rates of recovery and vertigo in both groups were evaluated with the Glasgow Benefit Inventory (GBI), the Glasgow Health Status Inventory (GHSI), and the Dizziness Handicap Inventory questionnaires, as well as survey of visual symptoms by specific questionnaire developed by us. There were no statistically significant differences between both groups with regard to the results of questionnaires. Patients who received preoperative gentamicin were more resilient to optokinetic and optic flow stimulation ($p < 0.05$). This trial is registered with clinical study registration number NCT02963896.

1. Introduction

In most cases, surgery for vestibular schwannoma leads to acute vestibular dysfunction in postoperative period [1–4]. The dominant symptoms are vertigo, nausea, and postural imbalance. After each acute vestibular asymmetry, central compensation and recalibration commence and usually

subside over weeks to months. Vestibular rehabilitation plays a key role in the process of compensation [5, 6]. Vestibular rehabilitation reduces spontaneous nystagmus and improves posture. Rehabilitation programs consist of eye movement and postural exercises. Age, internal, psychiatric, and neurologic comorbidities slow down the process of compensation. One promising possibility to speed up

TABLE 1

	Patients	Age (years)	Side (L: left, R: right)	Size of tumor	Canal paresis (%)	Length of surgery (hours)
ITG group	1	33	L	1	40	7
	2	47	L	4	41	6
	3	65	R	3	15	7
	4	59	R	2	30	7
	5	42	R	3	40	6
	6	40	L	4	28	8
	7	51	R	2	27	8
	8	56	L	3	34	6
	9	59	L	4	18	7
	10	52	L	2	20	8
Control group	1	43	L	3	9	7
	2	47	L	4	7	6
	3	60	R	4	15	9
	4	60	L	4	54	11
	5	54	L	3	40	6
	6	56	R	3	24	6
	7	44	L	2	23	8
	8	42	R	4	18	8
	9	52	L	4	40	9
	10	45	L	2	35	5

ITG: intratympanic gentamicin.

postoperative vestibular rehabilitation is vestibular prehabilitation by chemical peripheral vestibular ablation with ototoxic gentamicin [7]. The presumption of prehabilitation is decreasing labyrinth function before surgery and allowing for faster compensation in postoperative time. In this report, we present our experience of chemical vestibular prehabilitation, as evaluated by questionnaires. The validated Glasgow Benefit Inventory (GBI) [8] measures change in health status after otorhinolaryngological interventions. The Glasgow Health Status Inventory (GHSI) [8] is validated questionnaire that measures the effect of a health problem on quality of life and allows for cross-comparison among many health conditions and different health interventions. The GBI is sensitive to change in health status brought about by a specific event (e.g., an operation) while the GHSI provides a general measure of health status. The Dizziness Handicap Inventory (DHI) [9] is used to assess the impact of dizziness on quality of life.

2. Methods

In this study, 20 patients (10 male, 10 female, mean age 50, range 33–65 years) who underwent surgery for vestibular schwannoma (retrosigmoid approach) between 2014 and 2015 were included. All patients were preoperatively examined and found to be indicated for surgery. All patients had profound hearing loss on the tumor side (pure tone average >60 dB). A caloric test was performed in all patients prior to surgery and canal paresis was measured. The size of the tumor was classified according to the Koos classification (Table 1). Patients were randomly divided into either a control group (10 patients, 4 female, 6 male) or the gentamicin group (10 patients, 6 female, 4 male). 40% of control subjects and

70% of ITG subjects had canal paresis >25%. All patients had negative head impulse test. Patients in the gentamicin group received (at least two months before surgery) three transtympanic injections of 0.5 mL of nonbuffered gentamicin (40 mg/mL), with each instillation given over 48 hours.

After 3 to 4 weeks, patients were evaluated by both the head impulse test and the caloric test to ensure that vestibular ablation was achieved. In case that vestibular ablation was not reached next doses of gentamicin were injected. Both groups began to practice vestibular home exercises two months before surgery. Patients were instructed to practice the home based vestibular training program adopted for patients with acute vestibular loss. Program included gaze stability exercises, smooth pursuit and saccadic eye movements, and postural exercises to improve balance control and gait stability. This study was approved by institutional ethics committee of the University Hospital Motol and all patients provided informed consent prior to study commencement. All patients were required to complete DHI and GHSI questionnaires 3 months preoperatively (time 1), two months preoperatively after gentamicin installation and/or vestibular exercises (time 2), and 3 months postoperatively (time 3). GBI questionnaires were completed two months after gentamicin vestibular ablation (time 2) and three months postoperatively (time 3) in both groups. Questionnaires were translated into the Czech language. We designed an additional questionnaire (nine questions, (A)–(I)), based on the most frequent complaints presenting in our clinical practice. Our questionnaire included items not specifically mentioned in the other standard questionnaires used in this study. Patients completed this additional questionnaire 3 months before surgery, 3

weeks after surgery, 3 months after surgery, and one year after surgery.

Questions (A)–(I)

- (A) Do you have instability with, or does faster rotational motion bother you (e.g., rotates head from side to side when crossing the road)?
- (B) Do you have instability with, or does walking on uneven surfaces bother you (e.g., walking up the stairs/walk in the snow)?
- (C) Do you have instability with, or does quickly changing position bother you (e.g., lying on a bed/getting up/recumbent)?
- (D) Do you have instability with, or does walking in darkness/twilight bother you?
- (E) Do you have instability with, or does reading while driving bother you (the ability to keep eyes when walking)?
- (F) Do you have instability with, or does shopping in a supermarket bother you (rapid changes in products on the shelves)?
- (G) Do you have instability with, or does a greater amount of auditory and visual sensations bother you (e.g., shopping centers)?
- (H) Do you have instability with, or does longer reading bother you?
- (I) Do you have instability with, or does watching TV bother you?

3. Questionnaires

The GBI questionnaire consists of 18 questions. The response to each question is based on a five-point Likert scale, ranging from a large deterioration to a large improvement in health status. The GBI questionnaire is scored into a total score, and also three subscales: a general subscale (12 questions), a social support subscale (three questions), and a physical health subscale (three questions). Score ranges were calculated and varied from –100 to +100. Score all questions so that a score of 1 is given to the answer with the worst change in health status and 5 to the answer with the best change in health status.

The GHSI questionnaire contains 18 questions; again, the response to each question is based on a five-point Likert scale ranging from high to low health status. It is also scored into a total score and three subscales: general, social, and physical health subscales. All these scores range from 0 to +100.

Score all questions so that a score of 1 is given to the answer with the worst change in health status and 5 to the answer with the best change in health status.

The DHI contains 25 items and the range score is from 0 to +100, with a higher score indicating a more severe handicap.

The additional questionnaire (see questions (A)–(I)) was prepared by neurotologists from the Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery of the 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Faculty Hospital

Motol, Postgraduate Medical School. Each question had a score ranging from 1 to 4, with a higher score indicating a more severe handicap. Every question was statistically compared between the gentamicin and control groups.

4. Statistical Analysis

Basic descriptive statistics (mean, median, confidence interval, standard deviation, interquartile range, skewness, and kurtosis) were computed for all variables, which were subsequently tested for normality using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Differences in analyzed variables (age, canal paresis, length of surgery, size of tumor, GHSI total and subscale scores, GBI total and subscale scores, DHI scoring, and nine extra questions) between groups were evaluated by the independent-group *t*-test. The Mann-Whitney *U* test was used as a nonparametric alternative. Changes in outcomes measured by the above-mentioned questionnaires at different time points were assessed by two-way repeated ANOVA (time \times group), followed by the LSD post hoc comparisons. A *p* value less than 0.05 was considered to be statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS version 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) statistical software.

5. Results

The gentamicin and control groups did not differ with regard to demographic and clinical variables (age, canal paresis, length of surgery, and size of tumor) prior to the surgery (all $p > 0.05$). All patients in the gentamicin group developed near vestibular loss (side difference in caloric test ranged from 80% to 92%) as evaluated by clinical and bithermal caloric testing. No patient had spontaneous nystagmus after gentamicin instillation; the majority reported instability one week after gentamicin application without nystagmus. There were no statistical differences between the control and gentamicin groups with regard to GBI, GHSI, and DHI results (Table 2). The DHI score was significantly worse in the gentamicin group in time 2 ($p < 0.05$) using the ANOVA test (Figure 1). There was statistical significant difference (p value^b = 0.014) in subscale GBI social support but in subscale GBI general statistical significant difference was not confirmed. An important finding is that gentamicin-pretreated patients were significantly more resilient to a high sensorial load in shopping malls, as documented by low scoring on questions (F) and (G) (statistically significant $p < 0.05$, Figures 2 and 3).

6. Discussion

Vestibular rehabilitation consists of specific exercises which improve the recovery of vestibular function [6]. The idea of presurgical ablation of eventual residual vestibular function on the side of the tumor paralleled with rehabilitation [7] leads to separation of the two traumas of resection of vestibular schwannoma (e.g., acute vestibular loss and surgical trauma to cerebellum and brainstem).

TABLE 2: Results.

		ITG group		Control group		
		Mean (SD)	<i>p</i> value ^w	Mean (SD)	<i>p</i> value ^w	<i>p</i> value ^b
Age	—	50.40 (9.94)	—	50.30 (6.98)	—	0.980
GHSI total	Time 1	59.81 (14.66)	$p^{1,2} = 0.099$	61.70 (11.56)	$p^{1,2} = 0.005$	0.753
	Time 2	54.67 (14.74)	$p^{2,3} = 0.842$	51.06 (12.44)	$p^{2,3} = 0.665$	0.574
	Time 3	55.28 (11.05)	$p^{3,1} = 0.144$	49.54 (10.84)	$p^{3,1} = 0.002$	0.257
GHSI general	Time 1	62.88 (18.75)	$p^{1,2} = 0.044$	65.21 (12.62)	$p^{1,2} = 0.003$	0.748
	Time 2	54.08 (18.85)	$p^{2,3} = 0.822$	49.69 (14.69)	$p^{2,3} = 0.748$	0.582
	Time 3	55.04 (11.91)	$p^{3,1} = 0.071$	47.68 (14.51)	$p^{3,1} = 0.001$	0.231
GHSI social support	Time 1	60.00 (8.61)	$p^{1,2} = 0.433$	61.67 (7.03)	$p^{1,2} = 0.103$	0.641
	Time 2	61.67 (8.96)	$p^{2,3} = 0.242$	65.74 (8.78)	$p^{2,3} = 0.006$	0.332
	Time 3	59.17 (9.17)	$p^{3,1} = 0.694$	59.17 (7.30)	$p^{3,1} = 0.218$	1.000
GHSI physical	Time 1	48.33 (24.78)	$p^{1,2} = 0.612$	48.33 (21.44)	$p^{1,2} = 0.375$	1.000
	Time 2	50.83 (22.38)	$p^{2,3} = 0.735$	41.67 (20.83)	$p^{2,3} = 0.477$	0.370
	Time 3	52.50 (21.89)	$p^{3,1} = 0.400$	46.67 (16.29)	$p^{3,1} = 0.858$	0.508
DHI	Time 1	16.60 (20.13)	$p^{1,2} = 0.015$	21.40 (28.54)	$p^{1,2} = 0.822$	0.669
	Time 2	32.40 (21.52)	$p^{2,3} = 0.872$	20.00 (18.50)	$p^{2,3} = 0.001$	0.184
	Time 3	31.40 (19.46)	$p^{3,1} = 0.022$	43.00 (28.76)	$p^{3,1} = 0.001$	0.305
GBI total	Time 2	-0.31 (5.28)	$p^{2,3} = 0.242$	—	—	—
	Time 3	-0.97 (12.76)	—	-8.78 (18.79)	—	0.291
GBI general	Time 2	-2.78 (7.51)	$p^{2,3} = 0.242$	—	—	—
	Time 3	-3.17 (18.49)	—	-20.83 (26.28)	—	0.099
GBI social support	Time 2	14.81 (21.15)	$p^{2,3} = 0.001$	—	—	—
	Time 3	15.00 (19.95)	—	36.67 (15.32)	—	0.014
GBI physical	Time 2	-5.56 (14.43)	$p^{2,3} = 0.001$	—	—	—
	Time 3	-8.33 (18.00)	—	-0.83 (33.90)	—	0.544

Note. SD: standard deviation; *p* value^w: within-group differences tested by LSD post hoc tests after repeated measures ANOVA; $p^{1,2}$: *p* value of the difference between time 1 and time 2; $p^{2,3}$: *p* value of the difference between time 2 and time 3; $p^{3,1}$: *p* value of the difference between time 1 and time 3; *p* value^b: between-group differences tested by independent-group *t*-test; ITG: intratympanic gentamicin.

If these two traumas run in parallel, there is risk of slower vestibular compensation. As such their separation should lead to a more efficient adaptation to vestibular loss [10]. The idea of chemical prehabilitation is to achieve compensation before surgery. Based on these findings, we hypothesized that the total score of the GBI, GHSI, DHI, and an additional nine extra questions would differ between patients who did and did not receive gentamicin.

We did not find a statistically significant difference in the total score in these questionnaires; however, the total DHI score at time 2 was worse ($p < 0.05$) in the gentamicin group.

Results of DHI questionnaire clearly document the effectiveness of the gentamicin pretreatment. There is increase of DHI score from 16.6 to 32.4 after the ITG treatment. This score is not further influenced by the surgery and remains stable at 31.4. In the control group the DHI score is not changed from time 1 to time 2 (no intervention) and the score doubles after surgery, with change from 21.4 to 43.0. These results can be explained as an onset of the vestibular failure following the ITG—before the surgical neurectomy. After the operation there is only minor deterioration in the pretreatment group, which is contrasted by severe symptoms of acute vestibular loss in the control group. In the long term these differences tend to equalize, however. Three months

after surgery, DHI score in the untreated control group is higher, but the difference is not statistically significant.

Vestibular compensation is complex, multifaceted process, which includes adaptation to the sudden decline of labyrinth activity, substitution of the missing perception by other senses, changes in the postural strategy, and behavioral adaptations. Anxiety, depression, and social factors are further factors important for the final level of handicap after sudden vestibular loss including labyrinth surgery [11, 12].

In our study the social support postoperatively was perceived as significantly greater in the control group postoperatively. We can speculate that this difference could be due to the more intensive postsurgical handicap with need for higher support from family and caregivers. This point seems worth to be further elucidated during future follow-up visits. Nevertheless this difference does not translate in the overall handicap and functional restoration as seen in the other scores examined. On the contrary DHI score in the control group postoperatively shows tendency towards higher handicap, even if perceived social support is higher.

It is necessary to point out differences that differentiate our study from that of Magnusson et al. [7] in which patients underwent a home vestibular exercise program three times daily for two weeks, followed by intratympanic gentamicin

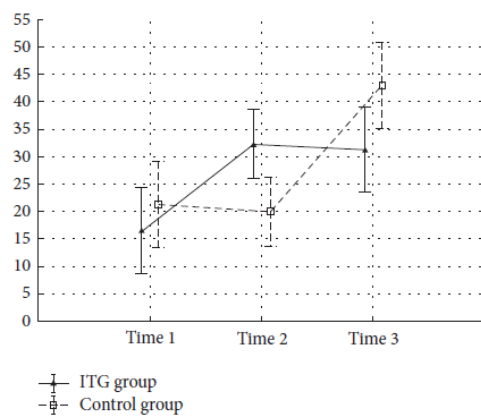


FIGURE 1: Means and SEM for DHI questionnaire. Time 1: 3 months before surgery, time 2: 2 months before surgery, after pretreatment in the ITG group, and time 3: 3 months after surgery. ANOVA 2-way (time \times group) interaction effect p value < 0.05 .

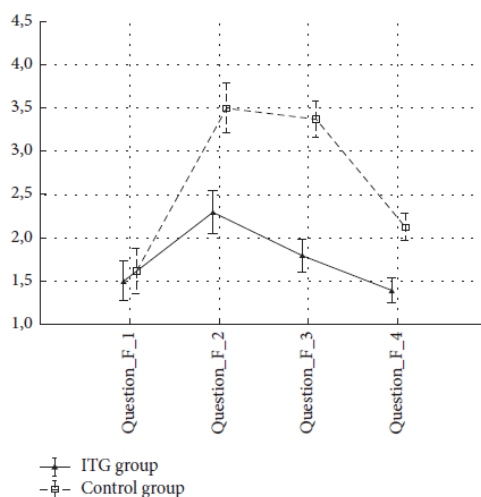


FIGURE 2: Means and SEM for question F: Do you have instability with, or does shopping in a supermarket bother you (rapid changes in products on the shelves)? Question_F_1: 3 months before surgery, Question_F_2: 3 weeks after surgery, Question_F_3: 3 months after surgery, and Question_F_4: 1 year after surgery. ANOVA 2-way (time \times group) interaction effect p value < 0.05 .

application, and continuation of an intensive vestibular exercise program for 6–8 weeks. After confirmation of the vestibular deafferentation by vestibular testing, patients underwent surgery. It is known that the vestibular compensation process is activated simultaneously by progressive loss of vestibular function after administration of gentamicin and that motivation and physiotherapist supervision are very important to receive a good effect of vestibular rehabilitation. In our study, patients in both groups practiced vestibular

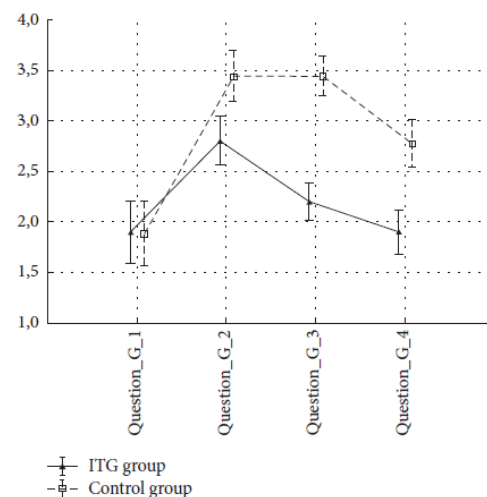


FIGURE 3: Means and SEM for question G: Do you have instability with, or does a greater amount of auditory and visual sensations bother you (e.g., shopping centers)? ANOVA 2-way (time \times group) interaction effect p value < 0.05 . Question_G_1: 3 months before surgery, Question_G_2: 3 weeks after surgery, Question_G_3: 3 months after surgery, and Question_G_4: 1 year after surgery. ANOVA 2-way (time \times group) interaction effect p value < 0.05 .

home exercises according to a booklet and without supervision two months preoperatively; vestibular function was reevaluated by the clinical head impulse test and bithermal caloric test. This means that we were sure that the reduction of vestibular function was minimally 70%, which is different than in the Magnusson study where all patients had 100% side difference. Our maximum side differences were 92% in patients who received more than eight injections of gentamicin (>320 mg cumulative dose), which was stressful for the patient. This fact can be the reason for the different results between our and Magnusson's study. In our experience, it was practically impossible to achieve a 100% side difference. According to Mruzek et al. [13], vestibular compensation is achieved with adequate implementation of daily living activities and not by specific vestibular rehabilitation. According to these authors, vestibular rehabilitation does not affect the process of compensation.

Gentamicin-pretreated patients were significantly more resilient to a combined sensorial load when exposed to noise and optic flow stimulation in shopping aisles and crowds. Optic flow is a form of three-dimensional optokinetic stimulation with an important influence on balance and movement perception. It was shown that habituation and adaptation to changes and perturbations of optic flow are lower in elderly people and patients with balance problems [14, 15]. This finding is of potential functional importance in everyday life and for quality of life.

We can only speculate on the mechanisms of this finding, but knowing that there were no differences in peripheral vestibular deficit and the results of other questionnaires,

it seems feasible to assume that changes in higher central processing of balance and vestibular function are responsible for the observed effect. It is probable that gentamicin pretreatment changes the patient's expectations and lowers level of anxiety in the postoperative period [16].

Another possible explanation could be that in pretreated ITG group lower visual dependency develops during the compensation period of vestibular loss. The reason for such evolution could be slow development of vestibular deficit in several steps, which increases the weight of vestibular afferents from contralateral labyrinth and makes high dependency on the visual inputs unnecessary [12, 17].

7. Conclusion

Vestibular prehabilitation with preoperative gentamicin ablation of vestibular function does not significantly improve quality of life from the view of stability. However, since patients in the gentamicin group were significantly less sensitive to visual perception, results of this study left open some questions, which should be explored by future research: assessment of degree of visual dependency following surgery, detailed study of optokinetic response and smooth pursuit movements, and assessment of social status and its influence on the final compensation of vestibular deficit.

Competing Interests

The authors have no competing interests to declare.

Acknowledgments

This work is supported by PRVOUK P27, UNCE 204013, GAUK 310216, and the Ministry of Health of the Czech Republic (Grant no. 15-28933A).

References

- [1] J. Betka, E. Zvěřina, Z. Balogová et al., "Complications of microsurgery of vestibular schwannoma," *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 315952, 10 pages, 2014.
- [2] J. Betka, E. Zvěřina, J. Lisý, M. Chovanec, J. Kluh, and J. Kraus, "Vestibulární schwannom," *Otorinolaryngologie a Foniatrie*, vol. 57, pp. 221–225, 2008.
- [3] S. J. Herdman, R. A. Clendaniel, D. E. Mattox, M. J. Holliday, and J. K. Niparko, "Vestibular adaptation exercises and recovery: acute stage after acoustic neuroma resection," *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, vol. 113, no. 1, pp. 77–87, 1995.
- [4] J. M. Furman, C. D. Balaban, and I. F. Pollack, "Vestibular compensation in a patient with a cerebellar infarction," *Neurology*, vol. 48, no. 4, pp. 916–920, 1997.
- [5] H. S. Cohen, K. T. Kimball, and H. A. Jenkins, "Factors affecting recovery after acoustic neuroma resection," *Acta Otolaryngologica*, vol. 122, no. 8, pp. 841–850, 2002.
- [6] O. Čakrt, M. Truc, P. Kolář, and J. Jeřábek, "Vestibulární rehabilitace-principy rehabilitace pacientů s poruchou vestibulárního systému," *Neurologie Pro Praxi*, vol. 8, no. 6, pp. 354–356, 2007.
- [7] M. Magnusson, B. Kahlon, M. Karlberg, S. Lindberg, and P. Siesjö, "Preoperative vestibular ablation with gentamicin and vestibular 'prehab' enhance postoperative recovery after surgery for pontine angle tumours—first report," *Acta Otolaryngologica*, vol. 127, no. 12, pp. 1236–1240, 2007.
- [8] K. Robinson, S. Gatehouse, and G. G. Browning, "Measuring patient benefit from otorhinolaryngological surgery and therapy," *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, vol. 105, no. 6, pp. 415–422, 1996.
- [9] G. P. Jacobson and C. W. Newman, "The development of the Dizziness Handicap Inventory," *Archives of Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, vol. 116, no. 4, pp. 424–427, 1990.
- [10] F. Tjernström, P.-A. Fransson, B. Kahlon et al., "Vestibular PREHAB and gentamicin before schwannoma surgery may improve long-term postural function," *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 80, no. 11, pp. 1254–1260, 2009.
- [11] M. Lacour and L. Bernard-Demanze, "Interaction between vestibular compensation mechanisms and vestibular rehabilitation therapy: 10 recommendations for optimal functional recovery," *Frontiers in Neurology*, vol. 5, article 285, 2015.
- [12] B. I. Han, H. S. Song, and J. S. Kim, "Vestibular rehabilitation therapy: review of indications, mechanisms, and key exercises," *Journal of Clinical Neurology*, vol. 7, no. 4, pp. 184–196, 2011.
- [13] M. Mruzek, K. Barin, D. S. Nichols, C. N. Burnett, and D. B. Welling, "Effects of vestibular rehabilitation and social reinforcement on recovery following ablative vestibular surgery," *Laryngoscope*, vol. 105, no. 7, pp. 686–692, 1995.
- [14] K. W. O'Connor, P. J. Loughlin, M. S. Redfern, and P. J. Sparto, "Postural adaptations to repeated optic flow stimulation in older adults," *Gait and Posture*, vol. 28, no. 3, pp. 385–391, 2008.
- [15] L. Sundermier, M. H. Woollacott, J. L. Jensen, and S. Moore, "Postural sensitivity to visual flow in aging adults with and without balance problems," *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, vol. 51, no. 2, pp. 45–52, 1996.
- [16] Y. Saman, L. Mclellan, L. McKenna et al., "State anxiety subjective imbalance and handicap in vestibular schwannoma," *Frontiers in Neurology*, vol. 7, article 101, 2016.
- [17] K. E. Cullen, L. B. Minor, M. Beraneck, and S. G. Sadeghi, "Neural substrates underlying vestibular compensation: contribution of peripheral versus central processing," *Journal of Vestibular Research*, vol. 19, no. 5–6, pp. 171–182, 2009.

VESTIBOLOGY

Predictors of central vestibular compensation after surgery for vestibular schwannomas

Fattori predittivi di compensazione vestibolare centrale dopo chirurgia per lo schwannoma vestibolare

Z. ČADA^{1*}, Z. BALATKOVÁ^{1*}, O. ČÁKRT², S. HRUBÁ¹, M. KOMARC³, J. PLZAK¹, R.F. ČERNÝ⁴

¹ Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, 1st Faculty of Medicine Charles University in Prague and Motol University Hospital, Postgraduate Medical School; ² Department of Rehabilitation and Sports Medicine, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Postgraduate Medical School; ³ Department of Anthropometrics and Methodology, Faculty of Physical Education and Sport, Charles University in Prague; ⁴ Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Postgraduate Medical School

* These authors contributed equally to this work.

SUMMARY

Surgical removal of vestibular schwannoma causes acute vestibular symptoms, including postoperative vertigo which is the most negative factor affecting quality of life in patients after vestibular schwannoma surgery. The main aim of this study is to determine whether the results from routine electronystagmography with pathological visually-provoked responses can predict poor postoperative compensation. We also investigate whether postoperative central compensation is related to objective parameters such as age, tumour size, length of surgery and persistent nystagmus. According to the results from preoperative electronystagmography, patients were divided into three groups: peripheral, central and combined vestibular syndrome. Signs of central compensation were evaluated by the presence of postoperative nystagmus, vertigo, deviation of subjective visual vertical and head impulse test. There were no statistically significant differences between groups in observed signs of compensation. These results suggest that pathological central oculomotor parameters are not a negative predictive factor for central vestibular compensation.

KEY WORDS: Vestibular function • Central compensation • Electronystagmography • Vertigo

RIASSUNTO

La rimozione chirurgica dello schwannoma vestibolare è causa di sintomi vestibolari acuti, inclusa la vertigine postoperatoria che rappresenta il fattore che influenza più negativamente la qualità della vita dei pazienti dopo questo tipo di chirurgia. Scopo principale di questo studio è stato quello di determinare se i risultati dell'elettro-nistagmografia con risposte provocate patologiche possano prevedere una scarsa compensazione postoperatoria. Abbiamo inoltre ricercato se la compensazione postoperatoria possa essere correlata con parametri oggettivi come l'età, le dimensioni del tumore, la lunghezza della chirurgia e la persistenza del nistagmo. Sulla base dei risultati dell'elettro-nistagmografia preoperatoria, i pazienti sono stati divisi in tre gruppi: con sindrome vestibolare periferica, centrale o combinata. I segni di compensazione centrale sono stati valutati dalla presenza di ny postoperatorio, vertigine, deviazione della verticale soggettiva ed head impulse test. Non vi sono state differenze statisticamente significative fra i due gruppi nei segni di compensazione osservati. Questi risultati suggeriscono che i parametri oculomotori centrali patologici non sono un fattore predittivo negativo per la compensazione vestibolare centrale.

PAROLE CHIAVE: Funzione vestibolare • Compensazione centrale • Elettro-nistagmografia • Vertigini

Acta Otorhinolaryngol Ital 2018;38:1-8

Introduction

Surgery for vestibular schwannoma leads to acute vestibular dysfunction in the postoperative period ^{1,2}. Surgery leads to acute vestibular syndrome due to vestibular asymmetry.

After each acute vestibular asymmetry, central compensation initiates but usually subsides over weeks to months. After surgery, patients compensate with variability in vertigo symptoms, but such variability is still poorly understood. With advancing age, internal and neurologic

comorbidities slow down the process of compensation. Central compensation depends on functional integrity of central vestibular and cerebellar centres³. Older patients or those with additional central nervous disorders may have a problem with vestibular compensation that can be prolonged or even inadequate^{3,4}. Patients with uncompensated unilateral vestibular loss typically suffer from chronic vertigo, instability, postural imbalance and persistent spontaneous nystagmus. Patients with vestibular schwannomas may have impaired balance due to direct vestibular nerve compression or pressure on the brain stem and cerebellum.

According to the type of functional impairment, patients with vestibular schwannoma can be divided into three groups with a peripheral, central, or mixed (combined) vestibular syndrome pattern.

The primary endpoint of the study is smooth pursuit movements and/or optokinetic and saccadic responses in predicting poor compensation following vestibular schwannoma surgery.

Secondary end-points include correlation of compensation markers with age, gender, tumour size, duration of surgery and persistence of nystagmus.

Methods

In this study, 47 patients (28 males and 19 females; mean age, 46 years; range, 19-74 years) who underwent surgery

for vestibular schwannomas (retrosigmoid approach) between 2009 and 2010 were included. All patients were examined pre-operatively by neurologists, ENT specialists and an ophthalmologist, and determined to be candidates for surgery. Most patients had profound hearing loss on the tumour side (pure tone average > 55 dB). Five patients had mild hearing loss on the tumour side. The size of the tumor was classified according to the Koos classification (Table I). All patients were pre-operatively evaluated by neuro-otologists. A history of vertigo was documented in all patients before surgery. The examination included evaluation for spontaneous nystagmus, and testing of the vestibulo-ocular reflex by head impulse testing and subjective visual vertical examination. All patients were evaluated pre-operatively by electronystagmography. Electronystagmography was performed using a four-channel electronystagmograph (Toennies Nystagliner, Witzsburg, Germany). Electronystagmographic examination (ENG) included examination of spontaneous nystagmus with and without fixation, gaze direction nystagmus, smooth pursuit test, examination of saccades, recording of optokinetic nystagmus, and rotational and caloric tests. Based on the results of the ENG battery, patients were classified into the following three categories: peripheral vestibular syndrome; central vestibular syndrome; and combined vestibular syndrome (Table II).

Central vestibular syndrome was defined as abnormal results in tests for smooth pursuit movements (SPEMs),

Table I. Characteristics of patients.

Patients	Total	Peripheral syndrome	Central syndrome	Combined syndrome	P value
Number of patients (%)	47 (100.0)	18 (38.3)	19 (40.4)	10 (21.3)	
Side of tumour/left (number, %)	27 (57.4)	9 (50.0)	11 (57.9)	7 (70.0)	0.590
Age/years (mean, SD)	46.1 (13.9)	45.1 (12.3)	48.1 (13.6)	44.4 (17.9)	0.741
Length of surgery/hours (mean, SD)	8.2 (2.1)	7.3 (1.9)	8.7 (2.5)	8.8 (0.6)	0.073
Vertigo (mean, SD)	0.4 (0.5)	0.3 (0.5)	0.4 (0.5)	0.7 (0.5)	0.175
• preoperatively 0 (number, %)	26 (55.3)	12 (66.7)	11 (57.9)	3 (30.0)	-
• preoperatively 1 (number, %)	21 (44.7)	6 (33.3)	8 (42.1)	7 (70.0)	-
• preoperatively 2 (number, %)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Spontaneous nystagmus	-	-	-	-	-
• preoperatively (number, %)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
• postoperatively (number, %)	26 (55.3)	11 (61.1)	8 (42.1)	7 (70.0)	0.293
SVV	-	-	-	-	-
• preoperatively (mean, SD)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	-
• postoperatively (mean, SD)	2.1 (3.6)	2.33 (2.74)	2.26 (4.83)	1.4 (2.32)	0.791
• 3 months after surgery (mean, SD)	0.8 (1.6)	1.22 (1.83)	0.68 (1.7)	0.2 (0.63)	0.263
Tumour stage (mean, SD)	3.5 (0.9)	2.9 (1.1)	3.7 (0.7)	3.8 (0.4)	0.008
• stage I (number, %)	2 (4.3)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
• stage II (number, %)	7 (14.9)	5 (27.8)	2 (10.5)	0 (0.0)	-
• stage III (number, %)	6 (12.8)	3 (16.7)	1 (5.3)	2 (20.0)	-
• stage IV (number, %)	32 (68.1)	8 (44.4)	16 (84.2)	8 (80.0)	-

SD: standard deviation; SVV: subjective visual vertical.

Table II. Characteristics of vestibular syndromes.

	SpN	OKN	SPEM	Saccades	Rotational test	Caloric test
Central	- +	+	+	+	-	-
Peripheral	+	-	-	-	+	+
Mixed	+	+	+	+	+	+

SpN: spontaneous nystagmus; OKN: optokinetic nystagmus; SPEM: pursuit smooth movements; +: abnormal result; -: normal result; -+: abnormality is not obl.

abnormal saccades and optokinetic response. Vestibulo-ocular reflex gain, as examined by rotational and caloric tests, were within normal limits and no asymmetry was present. Central oculomotor movements in the vertical plane are not routinely evaluated in our laboratory.

SPEM were considered abnormal when saccades intrusion and/or a staircase appearance was noted. The limits of norm of SPEM gain are shown in Table III.

Saccades abnormalities are defined as hypermetria or hypometria. The limits of norms are shown in Table II.

Optokinetic nystagmus was classified as abnormal when nystagmus beats were absent or irregular or dysrhythmic. The quantitative parameters of abnormalities are presented in Table II.

The criteria for peripheral vestibular hypofunction were caloric or rotational hyporeflexia, positive head impulse testing and absence of the above-mentioned central oculomotor abnormalities⁵⁻⁷.

Combined (mixed) vestibular syndrome was defined as the combination of pathologies in central and peripheral parameters.

The clinical examination included a search for nystagmus and corrective saccades in head impulse testing, stand and gait stability and subjective visual vertical. Two subjective scales were used (vertigo intensity and validated questionnaire [Dizziness Handicap Inventory {DHI}]). Vertigo intensity was assessed by subjective numerical rating scale in three degrees (0, 1 and 2). Vertigo 0 indicates very slight instability without nausea or emesis. Vertigo 1 indicates instability provoked by fast movements of the head and/or body with slight nausea and no emesis. Vertigo 2 means that patients have rotatory vertigo, poor stability, and nau-

sea with possible emesis.

Patients were examined before surgery (Time 1) and shortly (2 to 4 days after surgery) after surgery (Time 2), and then at 3 weeks (Time 3) and 3 months after surgery (Time 4).

In all patients, both vestibular nerves (superior and inferior) were macroscopically resected together with the tumour using a retrosigmoid-transmeatal approach. All patients were postoperatively instructed to practice a vestibular training programme adopted for patients with acute vestibular loss⁸. The programme included gaze stability exercises, smooth pursuit and saccadic eye movements, and postural exercises to improve balance control and gait stability.

Questionnaires

The DHI contains 25 items with a score from 0 to + 100, with a higher score indicating more severe handicap.

Statistical analysis

Data are expressed as the mean \pm SD, or summarised as absolute frequencies and percentages as appropriate. Differences between groups of patients with different types of vestibular syndrome (peripheral, central, and combined) were evaluated by one-way analysis of variance (ANOVA). A chi-square test was used to compare count variables. Changes in vertigo perception and DHI in patients with different types of vestibular syndrome were tested using two-way repeated ANOVA (time \times group), followed by a series of LSD post-hoc tests. The Spearman correlation coefficient was calculated to express the magnitude of the relationship between particular variables. A

Table III. Limits of norms for ENG tests, 95% CI.

SPEM (0.29°/s) gain	OKN (36°/s) gain	OKN maximum velocity (°/s)	Saccade dissymmetry (%)	Saccade latency (ms)	Sinusoidal rotation test gain
0.65-1.07	0.52-1.15	19-42	Right eye right saccade 88-108 Left eye right saccade 89-110 Right eye left saccade 89-111 Left eye left saccade 88-108	129-255	0.24-0.85

SPEM: pursuit smooth movements; OKN: optokinetic nystagmus.

two-tailed p value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using IBM SPSS (version 22; IBM SPSS, Armonk, NY, USA).

Results

During the study period, 50 patients underwent surgery for vestibular schwannomas using a retrosigmoid-transmeatal approach. Three patients were excluded from the study because they declined inclusion for various reasons.

The tumour was situated on the left side in 27 patients (57.4%); 21 (44.7%) patients had pre-operative dizziness. In 7 patients (14.9%) cerebrospinal fluid leaks were observed from spinal fluid pseudocysts. All cysts were conservatively treated by puncture and compression during the first postoperative week.

No patients had pre-operative spontaneous nystagmus and abnormal deviation of subjective visual vertical. Most of tumours were stage IV (32 patients [68.1%]). Six patients (12.8%) had stage III tumours, 7 patients (14.9%) had stage II tumours, and 2 patients (4.3%) had stage I tumours (Table I).

According to the results of ENG, patients were divided into three categories (peripheral, central and combined). Eighteen patients (38.3%) had peripheral vestibular syndrome, 19 patients (40.4%) had central vestibular syndrome and 10

patients (21.3%) had combined vestibular syndrome.

These three groups (peripheral, combined and central) did not differ with respect to age, presence of pre- and post-operative spontaneous nystagmus, sensation of vertigo, or deviation of subjective visual vertical ($p > 0.05$). Statistically significant differences were observed ($p < 0.05$) between size of tumour and type of syndrome, in which patients with large tumours had more central signs on ENG ($p < 0.05$; Table I). All patients had vertigo with nausea shortly after surgery.

Patients with central and peripheral pre-operative findings had post-operative non-significant reduction of vertigo in comparison with the preoperative level. At 3 weeks and 3 months post-operatively the vertigo sensation in these groups was non-significantly worse (Fig. 1, Table IV). A significant difference was observed ($p < 0.05$) in patients with combined findings who had smaller vertigo intensity at 3 weeks post-operatively compared with the pre-operative state (Fig. 1, Table IV).

These results were in contrast to the DHI results. There was a significant ($p < 0.05$) increase in the DHI score at 3 months post-operatively in the peripheral and central groups (Fig. 2, Table IV). In the combined group, there was also an increase in DHI scores, but statistical significance was not reached ($p = 0.056$).

Other factors studied, such as age, side of the tumour and

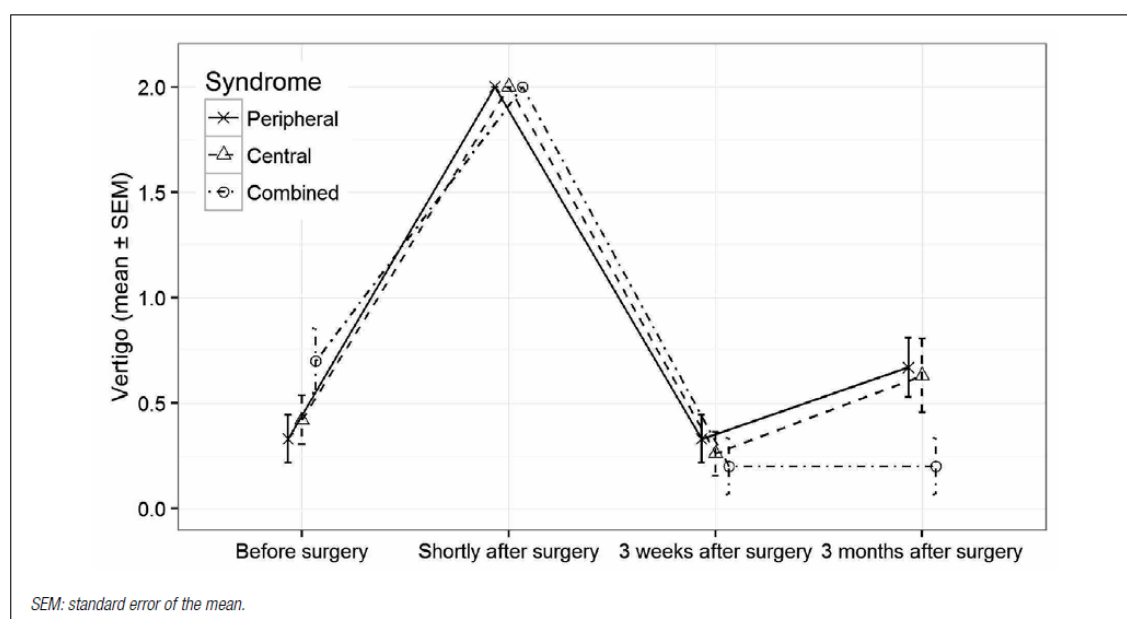


Fig. 1. Changes in vertigo mean values (\pm standard error of the mean) in patients with different syndromes.

Table IV. Outcome parameters according to group.

		Peripheral syndrome		Central syndrome		Combined syndrome		P value ^b
		Mean (SD)	P value ^w	Mean (SD)	P value ^w	Mean (SD)	P value ^w	
Vertigo	Time 1	0.33 (0.11)	$p^{1,3} = 1.000$	0.42 (0.12)	$p^{1,3} = 0.187$	0.70 (0.15)	$p^{1,3} = 0.015$	0.175
	Time 2	2.00 (0.00)	-	2.00 (0.00)	-	2.00 (0.00)	-	-
	Time 3	0.33 (0.11)	$p^{3,4} = 0.083$	0.26 (0.10)	$p^{3,4} = 0.110$	0.20 (0.13)	$p^{3,4} = 1.000$	0.754
	Time 4	0.67 (0.14)	$p^{1,4} = 0.083$	0.63 (0.17)	$p^{1,4} = 0.259$	0.20 (0.13)	$p^{1,4} = 0.052$	0.155
DHI	Time 1	19.56 (9.53)	$p^{1,4} < 0.001$	21.58 (11.70)	$p^{1,4} = 0.001$	27.2 (8.16)	$p^{1,4} = 0.056$	0.174
	Time 4	36.11 (10.68)	-	37.21 (13.81)	-	34.2 (9.35)	-	0.810

SD: standard deviation; p-value^w: within-group differences tested by LSD post-hoc tests after repeated measures ANOVA; Time 1: before surgery; Time 2: shortly after surgery; Time 3: 3 weeks after surgery; Time 4: 3 months after surgery; $p^{1,3}$: p-value of the difference between Time 1 and Time 3; $p^{1,4}$: p-value of the difference between Time 1 and Time 4; $p^{2,4}$: p-value of the difference between Time 2 and Time 4; $p^{3,4}$: p-value of the difference between Time 3 and Time 4; p-value: between-group differences tested by one-way ANOVA.

length of surgery did not influence the compensation (Table I).

Discussion

Resection of vestibular schwannomas is a good model of acute unilateral peripheral vestibular asymmetry. An episode of acute vestibular asymmetry leads to central compensation, which persists for approximately several weeks⁹.

A central oculomotor pathology can be found, especially in patients with cerebellar dysfunction^{4,10}. In this study, 29 patients (61.7%) had central abnormalities, which is higher than other reports^{12,11}, because most tumours were

stages 3 or 4, which we assume represented cerebellar compression.

The primary aim of this study was to determine whether or not central pathological oculomotor findings measured pre-operatively by ENG (pursuit smooth movements, saccadic system and optokinetic system) are negative predictive factors for post-operative central compensation.

Post-operative central compensation was evaluated subjectively by questionnaires assessing sensation of vertigo and objectively by the presence of spontaneous pre- and post-operative nystagmus and subjective visual vertical. With respect to the presence of spontaneous nystagmus

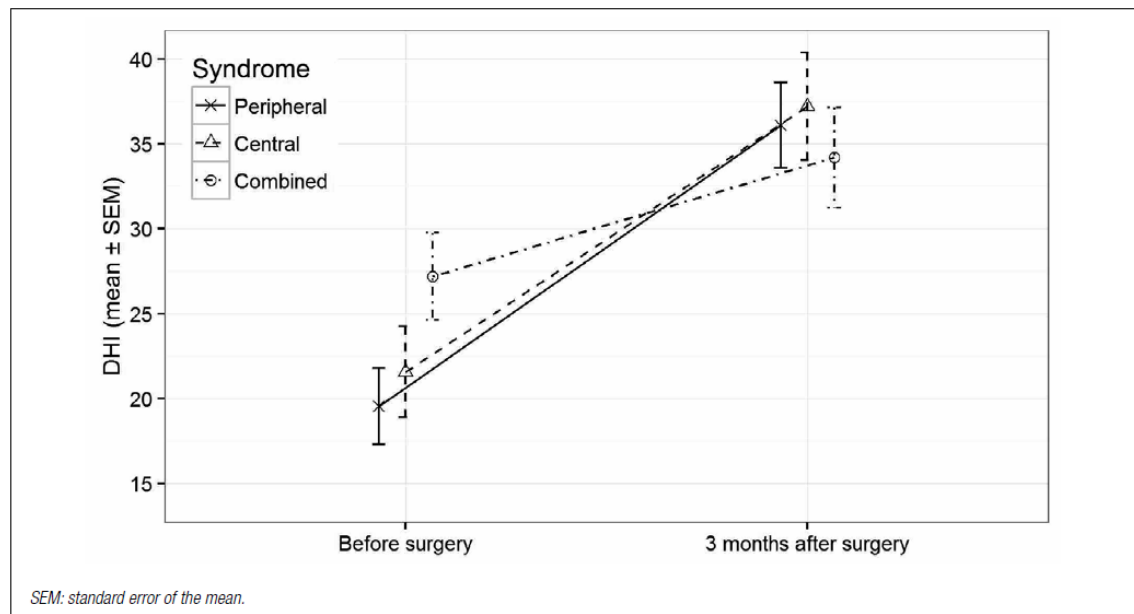


Fig. 2. DHI mean values (\pm standard error of the mean) before surgery and 3 months after surgery in patients with different syndromes.

and abnormal deviation of subjective visual vertical (SVV) at 3 weeks and 3 months after surgery, our study did not find a significant difference between patients with central parameters pre-operatively. These results are in agreement with other studies ^{4 11}.

We also attempted to determine whether or not the total DHI score and the vertigo intensity scale differed between patients with and without central signs. There were no significant differences between groups in DHI scores pre-operatively and 3 months postoperatively, and the same was true for the vertigo intensity questionnaire pre-operatively at 3 weeks and 3 months post-operatively. This result differs from a report in which central signs affected DHI scoring ¹¹. Our results are in line with that of the larger group of schwannoma patients in whom DHI deteriorated from preoperative values to higher scores at three months after surgery. The scores remained practically stable at 12-month follow-up postoperatively. There was a trend to higher scores with larger tumour size ¹².

Patients with central signs had decreased sensations of vertigo at 3 weeks after surgery compared with pre-operative sensations. In the combined group, the difference was statistically significant ($p < 0.05$). Three months post-operatively, the sensation of vertigo in the central and peripheral group was non-significantly worse than at 3 weeks postoperatively. In patients with combined syndrome, the sensation of vertigo at 3 weeks and 3 months post-operatively was similar.

Combined vestibular syndrome has significantly low vertigo intensity in comparison to the other two groups at three months. DHI score of the combined group is lower than the score of peripheral and central groups, even if this was not statistically significant. This fact, as theoretically the most affected (combined) group has the best outcome, is not easy to explain. As combined syndrome subjects exhibited a higher DHI score in the pre-operative period, it is possible that they are better adapted to the chronic handicap and do not deteriorate further.

Significant findings were observed in all groups for DHI scoring pre-operatively and at 3 months post-operatively. This result suggests that the DHI questionnaire is more applicable for monitoring vestibular function in real life and the sensation of vertigo as an isolated symptom of one aspect of vestibular function is not sufficient for follow-up of subjective compensation in daily life.

Contrary to our expectations, we found that abnormal results of the oculomotor tests in the pre-operative period do not predict less favourable outcomes at 3 months post-operatively.

Specifically, there was no correlation between vertigo intensity and DHI scoring and SPEM, OKN and saccades

performance. We have analysed this topic from several viewpoints; specifically, the entire ENG record was summarised and classified into three distinct groups (normal, central, peripheral, or mixed type abnormalities). There was no difference between these groups in terms of both vertigo intensity and DHI score at the 3-month follow-up evaluation. When analysing the subgroup with high DHI scores (unfavourable outcome), no significant accumulation of central type abnormalities was found. There is little correlation between symptoms traditionally considered as important for central vestibular compensation and the real clinical outcome at 3 months post-neurectomy.

Vestibular compensation is a complex process based on changes in all levels of integration of vestibular afference. It cannot be constrained only to vestibular nuclei and archicerebellum. Participation of the posterior insular, superior temporal and parietal cortex on vestibular compensation was shown by voxel-based morphometry in the study of Helmchen et al. ¹³.

The exact site of affection in the central vestibular structures by the high grade vestibular schwannoma can differ substantially between cases, which can explain the variable clinical presentations observed in our study. It seems that detailed brainstem imaging would be necessary to explain why oculomotor abnormalities are observed in some high-grade schwannoma and absent in others with seemingly similar radiological presentation. Specifically, signs of flocculo-nodular lobe, olivo-cerebellar tracts, dorso-lateral pontine nuclei and vermis should correlate with oculomotor tests more closely. This explanation would appear to be supported by similar studies ^{14 15}. In a study on cerebellopontine angle meningioma, cerebellar signs were observed in only 32% of cases, depending on the anatomical circumstances ¹⁶. In the study by Berrettini, best diagnostic sensitivity was achieved by combination of ENG and brain stem auditory evoked potentials ¹⁷.

On the other hand, oculomotor abnormalities documented by ENG examination are highly specific and failure in these circuits does not interfere with the vestibular compensation, as shown by this study. This result is supported by the large study of Stipkovits, who did not find a consistent correlation between tumour size and level of compensation ¹⁸.

The main result of this study is the evidence that routine oculomotor tests in vestibular functional laboratory are poor predictors of the overall outcome following vestibular schwannoma surgery. There is a need for other factors to be implemented in presurgical evaluation with possibly better prediction capability. We speculate that the level of presurgical compensation of vestibular deficit is an important factor for final functional outcomes. This factor

should be investigated with a higher level of detail using video head impulse test, vestibular evoked potentials, gain at high and low frequency rotatory stimulation and functional measures of postural stability. We also suggest that tests of overall fitness, factors affecting quality of life and personal traits should be included in future studies.

We see the main weakness of the study in the fact that routine preoperative imaging cannot identify the anatomical details needed for evaluation of central vestibular structures involvement by the pathological process.

Conclusions

Pre-operatively measured signs of central pathology have little impact on the process of vestibular compensation in acute complete unilateral vestibular lesions.

The results of this study can be clinically used in patients with combined vestibular pathology (e.g. intractable Meniere disease after brain stroke) in which surgery is indicated, but central signs, which are usually present in patients after brain stroke, represent a contraindication to the surgery¹⁹. Compensation of vestibular loss is a complex process that includes central recalibration of vestibular reactivity and oculomotor functions, changes in postural strategy and important individually variable psychological factors²⁰. From these, only oculomotor and vestibular responses can be evaluated by ENG examination. Clearly, important parts are missing. Future analyses should take into account parameters of postural stability, psychological factors and measures of quality of life. These functional factors probably have a higher influence on overall vestibular compensation than formal measures of vestibular function in the ENG laboratory.

From a practical standpoint, the results of the ENG battery should be considered with care. In particular, abnormal results of oculomotor subtests do not predict a poor efficacy of vestibular rehabilitation or a final functional outcome.

Acknowledgments

Supported by PROGRES Q28, UNCE 204013, GAUK 310216, and the Ministry of Health of the Czech Republic (grant No. 15-28933A).

References

- Vidal PP, de Waele C, Vibert N, et al. *Vestibular compensation revisited*. Otolaryngol Head Neck Surg 1998;119:34-42.
- Barbara M, Ronchetti F, Manni V, et al. *Double localization of a unilateral sporadic vestibular schwannoma*. Acta Otorhinolaryngol Ital 2008;28:34-7.
- Herdman SJ, Clendaniel RA, Mattox DE, et al. *Vestibular adaptation exercises and recovery: acute stage after acoustic neuroma resection*. Otolaryngology - Head And Neck Surgery 1995;113:77-87.
- Furman JM, Balaban CD, Pollack IF. *Vestibular compensation in a patient with a cerebellar infarction*. Neurology 1997;48:916-20.
- Szirmai A, Keller B. *Electronystagmographic analysis of caloric test parameters in vestibular disorders*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013;270:87-91.
- Van Der Stappen A, Floris LW, Van De Heyning PH. *Computerized electronystagmography: normative data revisited*. Acta Otolaryngol 2000;120:724-30.
- Jacobson GP, Newman CW, Kartush JM. *Handbook of balance function testing*. Mosby; 1992. p. 360.
- Hirvonen M, Aalt H, Hirvonen TP. *Postural control after vestibular schwannoma resection measured with visual feedback posturography*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2005;67:335-9.
- Cohen HS, Kimball KT, Jenkins HA. *Factors affecting recovery after acoustic neuroma resection*. Acta Oto-Laryngologica 2002;122:841-50.
- Čada Z, Balatková Z, Chovanec M, et al. *Vertigo perception and quality of life in patients after surgical treatment of vestibular schwannoma with pretreatment prehabilitation by chemical vestibular ablation*. BioMed Research International 2016.
- Thomeer H, Bonnard D, Franco-Vidal V, et al. *Prognostic factors of balance quality after transpetrosal vestibular schwannoma microsurgery: an instrumentally and DHI-based prospective cohort study of 48 patients*. Otology & neurotology 2015;36:886-91.
- Humphriss RL, Baguley DM, Moffat DA. *Change in dizziness handicap after vestibular schwannoma excision*. Otology & Neurotology 2003;24:661-5.
- Helmchen C, Klinkenstein JC, Krüger A, et al. *Structural brain changes following peripheral vestibulo-cochlear lesion may indicate multisensory compensation*. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2011;82:309-16.
- Mohamed Enass S. *Predictors of central vestibular disorders from videonystagmography tests*. Egypt J Otolaryngol 2016;32:202-9.
- Kumar A, Mafee M, Torok N. *Anatomic specificity of central vestibular signs in posterior fossa lesions*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1982;91:510-5.
- Voss NF, Vrionis FD, Heilman CB, et al. *Meningiomas of the cerebellopontine angle*. Surg Neurol 2000;53:439-46.
- Berrettini S, Ravecca F, Sellari-Franceschini S, et al. *Acoustic neuroma: correlations between morphology and otoneurological manifestations*. Journal of the Neurological Sciences 1996;144:24-33.
- Stipkovits EM, Van Dijk JE, Graamans K. *Electronystagmographic changes in patients with unilateral vestibular schwannomas in relation to tumor progression and central compensation*. Eur Arch Otorhinolaryngol 1999;256:173-6.

- ¹⁹ Göksu N, Bayazit YA, Yilmaz M, et al. *Surgical treatment of peripheral vertigo and vertiginous diseases*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2005;67:1-9.
- ²⁰ Peusner KD, Shao M, Reddaway R, et al. *Basic concepts in understanding recovery of function in vestibular reflex networks during vestibular compensation*. Front Neurol 2012;3:1-13.

Received: December 18, 2017 - Accepted: February 22, 2018